

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963 — N° 172

LE MASTOCYTE

MASTOCYTOSE MÉDULLAIRE ET HÉMOPATHIES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 11 Juillet 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ODILE PERRIN

née le 5 août 1935 à Lorette (Loire)

LYON

IMPRIMERIE AUDIN

3, rue Marius-Audin

1963

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire..... M. J. LEPINE Doyen..... M. H. HERMANN
 Assesseur..... M. LEVRAT
 Assesseur..... L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
 GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. LEVRAT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique médicale C.....	CROIZAT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaire.....	FROMENT
Clinique chirurgicale A.....	MALLET-GUY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique chirurgicale C.....	BERTRAND
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.....	J. MARION
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	FREIDEL
Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge.....	BERNHEIM
Clinique ophtalmologique.....	PAUFIQUE
Clinique et Prophylaxie de la Tuberculose.....	BRUN
Anatomie Pathologique.....	GUICHARD
Physique biologique (détaché à Beyrouth).....	PONTHUS
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Hygiène et action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et pharmacologie.....	DREVON
Médecine légale et Déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et pathologie exotique.....	COUDERT
Pathologie générale et expérimentale.....	P. GIRARD
Anatomie.....	LATARJET
Thérapeutique.....	GIRARD
Pathologie chirurgicale.....	PEYCELON
Pathologie médicale.....	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires.....	GALY
Radiologie.....	PAPILLON
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.....	GONIN
Clinique des maladies infectieuses.....	JEUNE
Bactériologie.....	MONNET
Physiologie et pathologie obstétricale.....	BANSILLON
Physiologie B.....	CHATONNET
Clinique endocrinologique.....	GUINET
Clinique de chirurgie orthopédique.....	TRILLAT
Matière médicale et législative pharmaceutique.....	DORCHE
Physiologie A.....	HERMANN
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.....	MOUNIER-KUHN
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.....	THIERS
Clinique traumatologique des membres.....	CREYSEL
Clinique calcinologique.....	DARGENT
Histologie et embryologie.....	X.....

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire	MM.	Physiologie.....	MM.
appliquée à la médecine	BERGER	Chirurgie générale....	CIER J.-F.
Bactériologie.....	BERTOYE	Chimie pharmaceutique.	MANSUY
			COLLET

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

	MM.		MM.
Pédiatrie et Puériculture	SARROUY	Thérapeutique chirurgic.	GOINARD
Climatologie	LACROIX	Propédeutique chirurgic.	LIARAS

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Parasitologie	ROMAN	Histologie et embryolog.	DUMONT
Pharmacie chimique	CIER André	Anatomie pathologique	FEROLDI
Chimie organ. et toxic.	PERROT	Physique biologique	MOTET

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Neuro-chirurgie	LECUIRE	Anatomie	DUROUX
Médecine générale	REVOL Louis	Anatomie	BOUCHET
Chimie biologique	CREYSSEL R.	Thérapeutique	BRETTE
Hygiène	THIVOLET	Anatomie pathologique	TOMMASI
Parasitologie	GARIN	Hygiène	RIFFAT
Médecine du Travail	TOLOT	Pathologie expérimentale	JOUVET
Electro-radiologie	PINET	Hématologie	FAVRE-GILLY
Médecine générale	DESPIERRES	Histologie et embryolog.	GIROD
Botanique et cryptogamie	ODDOUX	Chimie analytique	MALLEIN
Chimie analytique	de SOLLIERS	Chimie biologique	GRAS
Médecine générale et thérapeutique	LEJEUNE	Physique biologique	PEYRIN
Chirurgie générale	REBOUILLAT		VIALIER.
Electro-radiologie	BUFFARD	Bactériologie	RAYNARD
Maladies infectieuses	NAUSSAC	Biologie médicale et	
Pédiatrie	ROMAGNY	Pharmacodynamie	FAUCON
Stomatologie	de MOURGUES	Physiologie	FLANDROIS

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Médecine générale	PONT	Chirurgie générale	SAUBIER
Médecine générale	VIGNON	Chirurgie générale	MARET
Médecine générale	PLAUCHU	Chirurgie générale	DESCOTES
Médecine générale	TRAEGER	Chirurgie générale	MICHOULIER
Médecine générale	DEVIC	Obstétrique	BURTHIAULT
Médecine générale	GARDE	Obstétrique	DUMONT M.
Médecine générale	PERRIN A.	Obstétrique	GARMIER
Médecine générale	LARBRE	Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX
Médecine générale	MORNEX	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD
Médecine générale	NORMAND	Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Médecine générale	FRIES	Pédiatrie et puériculture	BETHENOD
Médecine générale	LAMBERT	Dermatologie	COLOMB
Médecine générale	NOEL Gilbert	Médecine légale	COLIN
Médecine générale	ROBERT	Neuro-Psychiatrie	GUYOTAT
Chirurgie générale	MARION P.	Neuro-Psychiatrie	SCHOTT
Chirurgie générale	MICHAUD	Ophthalmologie	BONAMOUR
Chirurgie générale	JAUBERT DE	Ophthalmologie	HUGONNIER
	BEAUJEU	Urologie	DURAND
Chirurgie générale	SAUTOT	Electro-Radiologie	CHASSARD
Chirurgie générale	GUILLEMIN	Neuro-chirurgie	ALLEGRE
Chirurgie générale	de MOURGUES	Orthopédie	FAYSSÉ
	Georges	Orthopédie	SCHNEPP
Chirurgie générale	FRANCILLON	Pneumo-ptisiologie	KALB
		Stomatologie	DUMAS

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

- MM. le Professeur P. CROIZAT
le Professeur Agrégé L. REVOL
le Professeur Agrégé R. CREYSSEL
le Professeur Agrégé D. HOLLARD (Grenoble)
le Docteur P. MOREL

LE MASTOCYTE

MASTOCYTOSE MÉDULLAIRE ET HÉMOPATHIES

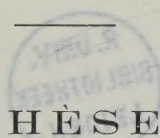
THOMAS PERROUIN

IMPRIMERIE ARTHUR

1963

LE MASTOCYTE

MASTOCYTOSE MÉDULLAIRE ET HÉMOPATHIES



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 11 Juillet 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

ODILE PERRIN

née le 5 août 1935 à Lorette (Loire)

LYON

IMPRIMERIE AUDIN

3, rue Marius-Audin

1963

LE MASTOCYTE

MASTOCYTOSE MEDULLAIRE
ET HEMOPATHIES



LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE L'ART

Le 10 mai 1912

TOUS LES JOURS DE 10 HEURES A 12 HEURES

1912

ONNE PERRIN

né le 5 août 1875 à Lorient (Morbihan)

1912

IMPRIMERIE ADRIEN

2 rue de la Harpe

1912

A MES PARENTS

en modeste témoignage
de ma tendre affection

A HELENE, MARYVONNE et GENEVIEVE

A MES BEAUX-FRERES

A MES NEVEUX et MES FILLEULES

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Il est le maître aimé de tous de l'école lyonnaise d'hématologie.

Par la qualité de sa présence au chevet du malade, il nous apprend à ne pas méconnaître la part indispensable que doit prendre la clinique aux côtés de la biologie.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous compter parmi ses élèves et le prions de croire à notre respectueux attachement et notre profond dévouement.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A notre Maître Monsieur le Professeur L. REVOL

Il a bien voulu nous accueillir et nous guider avec bienveillance dans la voie que nous choissions.

Nous aimons particulièrement les occasions de discussions cytologiques où l'exigence de ses capacités de travail nous apprend beaucoup.

Nous sommes touchée de la confiance qu'il nous a souvent témoignée et le prions de trouver ici l'expression de notre gratitude et l'assurance de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. CREYSSEL

Nous sommes heureuse de le compter parmi nos juges. Nous l'en remercions et le prions de croire à notre respectueuse amitié.

A Monsieur le Professeur Agrégé D. HOLLARD

Nous le remercions d'avoir accepté de nous juger, en espérant que ce travail l'intéressera. Nous l'assurons de notre sincère amitié.

A NOTRE MAITRE LE DOCTEUR P. MOREL

Nous admirons beaucoup la clarté de son esprit et de son érudition ainsi que ses capacités d'enthousiasme. Il a bien voulu nous les faire partager en nous initiant à la cytologie et en faisant de nous son élève.

Le sujet de ce travail lui tient particulièrement à cœur ; il est loin d'être épuisé. Nous espérons ne pas trop le décevoir dans la petite partie abordée, et le remercions de l'aide qu'il nous a donnée.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et l'assurance de notre respectueux attachement.

*A ceux qui nous ont aidée dans
ce travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DOUCET-BON

qui nous a confié l'observation principale
de ce travail, avec notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. BRIZARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. DHERS

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. DEVANT

qui ont bien voulu nous transmettre les
examens susceptibles de nous intéresser,
avec nos remerciements amicaux.

A Monsieur le Docteur A. FATH

qui nous a fait l'amitié d'assumer de nom-
breuses traductions.

*Nous remercions particulièrement le Centre régional de Transfusion
sanguine qui a pris à sa charge l'iconographie en couleurs de ce travail.*

A Monsieur le Docteur RENDU

Il nous est particulièrement agréable de travailler en sa collaboration, sa solidité nous ramenant souvent à une plus juste mesure. Nous le remercions de son amitié.

A Monsieur le Docteur D. GERMAIN

Nous admirons l'étendue de ses connaissances et sa gentillesse et nous serons heureuse d'avoir l'occasion de travailler avec lui.

A NOS MAITRES EN HEMATOLOGIE :

Monsieur le Professeur Agrégé J. FAVRE-GILLY

Monsieur le Docteur A. JOUVENCEAUX

A TOUS NOS CAMARADES D'HEMATOLOGIE

A Mademoiselle J. CHABRIER

et aux techniciennes du laboratoire d'hématologie.

dont l'amicale collaboration nous a été précieuse.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur LAGEZE

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Externat

Monsieur le Docteur M. BERARD *in memoriam*

Monsieur le Professeur P. MICHAUD

Monsieur le Professeur P. BONNET *in memoriam*

Monsieur le Professeur L. PAUFIQUE

Monsieur le Docteur Ch. CLAVEL *in memoriam*

Monsieur le professeur BANSILLON

Monsieur le Professeur agrégé G. VIGNON

Monsieur le professeur agrégé J. TRAEGER

INTRODUCTION

Malgré de nombreuses recherches, il demeure beaucoup d'inconnues dans l'étude du mastocyte, cette cellule de morphologie si caractéristique et si caractérisée déjà fonctionnellement.

Il nous a donc paru intéressant, dans un laboratoire d'Hématologie cytologique qui permet la lecture de lames très nombreuses et d'origine très variée, de rechercher attentivement les mastocytes dans le myélogramme, pour voir d'une part s'il existe une mastocytose physiologique des organes hématopoïétiques, et pour dégager d'autre part, parmi les nombreux cas pathologiques examinés, si elle était plus prononcée dans certains types de réaction médullaire, en particulier dans diverses hémopathies.

Il nous est apparu assez rapidement que la mastocytose était en réalité plutôt polymorphe mais qu'au fond elle était en gros, sensiblement parallèle à la pathologie réticulaire et fibro-réticulaire.

Cette impression d'ensemble, qui à elle seule ne justifiait peut-être pas un travail de longue haleine, a été renforcée par l'observation d'une réticulose maligne mastocytaire qui nous a incité à essayer de préciser la mastocytose et sa valeur séméiologique au cours des diverses hémopathies.

Il a semblé nécessaire au départ de reprendre les principales étapes qui concrétisent actuellement nos connaissances encore imprécises sur le mastocyte : histologique, cytologique, cytochimique et fonctionnelle, qui nous ont paru indispensables pour tâcher d'expliquer les différents aspects de la pathologie mastocytaire.

Nous en avons laissé de côté l'aspect tissulaire non hématopoïétique, dans les dermatoses en particulier, pour n'en faire qu'une étude sous l'angle de l'hématologie cytologique.

HISTORIQUE

Avant la publication magistrale de Ehrlich à Berlin en 1879, d'autres auteurs avaient déjà constaté l'existence de cellules granuleuses dans le tissu conjonctif : Recklinghausen 1863 - Kuhne 1867 - Friedlander et Kolliker 1867 - Conheim 1869 - Rollet, Schobl, Boll, Klein en 1871 et Flemming en 1876.

Parmi ces éléments granuleux, se trouvaient déjà décrits des mastocytes (comme le relève ultérieurement Michels 1938) en particulier chez la grenouille, par Kuhne dans le tissu musculaire et par Friedlander au niveau du myocarde.

En 1875, Waldeyer isole dans le tissu conjonctif une catégorie cellulaire qu'il appelle les Plasmazellen mais sur des critères assez flous : Il semble, à postériori que certaines de ces cellules étaient en réalité des mastocytes.

C'est à EHRLICH que revient l'individualisation des mastocytes :

En 1877, l'utilisation de nouveaux colorants basiques dérivés de l'aniline lui permet de mettre en évidence la présence dans le tissu conjonctif d'une catégorie cellulaire, fortement granuleuse, et se colorant métachromatiquement (granulations rouges au bleu d'aniline).

Ce n'est qu'en 1879 qu'il donne à ces cellules leur personnalité en les différenciant des plasmocytes de Waldeyer. Ayant remarqué leur particulière fréquence dans les inflammations chroniques, ou les carcinomatoses s'accompagnant d'un développement accru du tissu conjonctif, il les appelle Mast-Zellen (« cellules bien nourries »), les considérant comme un signe nutritionnel du tissu conjonctif.

(Il est à noter que ce terme fut vite dépassé, les travaux ultérieurs n'admettant pas toujours le support fonctionnel qu'impliquait cette dénomination, mais il a été néanmoins conservé sous ses synonymes : mastocytes, mast-cells, cependant que de rares auteurs se réfèrent encore à d'autres dénominations : labrocytes (pour L. Arvy) héparinocytes, cellules de Ehrlich, cellules isoplastiques, basophiles tissulaires, cellules à granulations γ).

EHRLICH et WESTPHAL (1880) poursuivent leurs investigations dans différentes espèces animales, mettant en évidence l'extrême variabilité de ces éléments d'une espèce à l'autre et précisant quelques-unes de leurs propriétés (en particulier la solubilité dans l'eau de leurs granulations).

En 1891, Ehrlich encore est le premier à différencier deux types d'éléments à granulations métachromatiques : les uns, d'origine conjonctive, et retrouvés dans le tissu conjonctif (Gewebsmastzellen), et les autres, d'origine médullaire, rencontrés dans le sang périphérique au même titre que les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (Blutmastzellen).

RANVIER (1890) décrit sous le nom de Clasmatocytes, dans le tissu conjonctif des batraciens, une forme arborisée de cellules d'Ehrlich, possédant la propriété de libérer dans le tissu environnant, des fragments de cytoplasme granuleux (clasmatose) et leur donne pour origine les lymphocytes du sang. Il considère les mastzellen comme une variété de clasmatocytes.

JOLLY en 1900 différencie nettement :

— les clasmatocytes présents chez les mammifères uniquement dans l'épipoon ;

— les mastzellen appartenant à tout le tissu conjonctif.

et en 1923, JOLLY dans son traité d'hématologie reprend les idées de MAXIMOW (1913) et individualise dans la moelle osseuse trois types d'éléments à granulations « basophiles » :

— Les mastzellen semblables aux cellules d'Ehrlich du tissu conjonctif,

— les myélocytes basophiles, et leurs dérivés adultes :

— les basophiles à noyau polymorphe (retrouvés dans le sang périphérique).

Une multitude de travaux devaient suivre cette description de base, la cellule mystérieuse que demeure le mastocyte soulevant (comme l'écrit Riley) des vagues périodiques d'enthousiasme. Mais ces recherches se sont poursuivies selon les périodes et les auteurs dans des sens très différents.

1) — La première vague — qui fait directement suite à la découverte d'Ehrlich — centre son intérêt sur les *rapports entre mastocyte et tissu conjonctif*. Elle s'est en effet poursuivie pendant une soixantaine d'années par des travaux presque exclusivement histologiques, précisant l'aspect morphologique de la cellule et cherchant, à travers de multiples constatations souvent très fragmentaires, à élucider le double problème :

— de l'origine du mastocyte (et de sa place aux côtés des autres éléments conjonctifs ou hématopoïétiques)

— et de sa valeur fonctionnelle dans le tissu conjonctif.

Ces recherches histologiques ont été menées :

— dans différentes espèces animales (place du mastocyte dans l'évolution, chez les invertébrés, vertébrés, mammifères),

— chez l'homme, dans les différents organes et dans certaines conditions pathologiques (en particulier, pendant cette période, dans les tissus inflammatoires et carcinomateux).

Dans l'ensemble, on y retrouve une confusion fréquente entre mastocytes et polynucléaires basophiles (comme dans la thèse de Levaditi 1902). Par ailleurs, le fait que la description morphologique concerne des coupes histologiques et non des frottis cytologiques, limite les possibilités d'observation.

Nous citerons dans cette période les travaux les plus intéressants de :

MICHAELIS 1902.

PAPPENHEIM 1906-1909 : considérant le mastocyte comme une cellule réticulaire se surchargeant temporairement de granulations à destinée fonctionnelle.

SABRAZES & LAFONT 1908 (tumeur à mastocytes du cheval) observant une filiation hétéroplastique du mastocyte à partir de cellules mononucléées, lymphocytes, plasmocytes.

WEILL 1919 étudie les métastases d'un mélano-carcinome, sans mastocytose dans les tumeurs parenchymateuses et dans le ganglion lymphatique envahi, mais avec mastocytose ganglionnaire précédant l'envahissement.

Et en 1920, il observe les mastocytes de la paroi intestinale et décrit trois types morphologiques qu'il considère comme trois étapes de développement cellulaire.

STAEMMLER 1921 fait une étude très détaillée du mastocyte chez l'homme et le considère comme faisant partie intégrante du tissu conjonctif où cette cellule est partout présente et spécialement lorsqu'il prolifère ou régénère : tissu inflammatoire et zone péri-tumorale. Sur le plan fonctionnel, il en fait un organe glandulaire unicellulaire.

LEHNER 1924, dans sa monographie sur les mastocytes, insiste entre autres sur son rôle sécrétoire et lui aussi sur sa place dans la réaction paranéoplasique (n'existe pas dans la tumeur mais dans la zone séparant le tissu sain du tissu cancéreux).

MICHELIS 1938 fait un travail fondamental de révision de la littérature en particulier sur le plan morphologique et topographique.

2) La seconde vague de travaux sur le mastocyte concerne *l'étude cytochimique* qui redonne une orientation nouvelle à l'intérêt porté à cette cellule : sa fonction physiologique, et représente actuellement la majeure partie des travaux surtout expérimentaux.

Elle a débuté en 1937 avec les travaux de HOLMGREN et WILANDER d'une part, JORPES et coll., d'autre part, mettant en évidence la présence d'*héparine* dans les mastocytes (travaux repris par de nombreux auteurs et conduisant aux mêmes conclusions cytochimiques, mais

avec une interprétation morphologique variable et fonctionnelle encore très floue).

Entre 1946 et 1948

WISLOCKI et DEMPSEY 1946, RILEY et DRENNAN 1948 constatent l'existence de phosphatases alcalines.

NOBACK et MONTAGNA 1947, en plus de ces phosphatases, trouvent aussi des phospholipides, des lipases, de l'acide phosphorique et des peroxydases thermolabiles.

En 1950 ASBOE-HANSEN établit un parallélisme entre mastocytes et *acide hyaluronique* et pense que celui-ci est contenu dans les granulations mastocytaires.

Dès 1942, CAZAL soulevait l'hypothèse d'une relation histamine/mastocytes. Mais ce sont les travaux de RILEY et coll. (1953, poursuivis et repris dans la monographie de Riley 1959) qui précisent les conditions de présence et de libération de l'*histamine* contenue dans les granulations mastocytaires.

En 1955 BENDITT et coll. démontraient l'existence dans les mastocytes du rat et de la souris de 5 Hydroxy-Tryptamine ou *Serotonine*, mais celle-ci n'a été retrouvée dans aucune autre espèce.

Au delà de ces travaux de base, les recherches cytochimiques se poursuivent. Elles utilisent en particulier l'apport de tumeurs mastocytaires chez l'animal (Bloom, mastocytomes du chien), les cultures de tissus et de mastocytes (U.S.A. multiples recherches) l'action des libérateurs d'histamines et des anti-histaminiques. Elles se doublent d'études morphologiques précises — en particulier au microscope électronique — et espèrent aboutir à une mise au point physiopathologique du mastocyte dont l'unité n'est pas encore faite.

3) Une dernière catégorie de travaux, beaucoup plus cliniques concernent le problème du *mastocyte en pathologie* (qui a trouvé un regain d'intérêt avec la publication relativement récente d'hémopathies aigues mastocytaires).

Il a été étudié — et fait encore l'objet de bilans car il est loin d'être résolu — sous divers aspects dont nous ne rapportons que quelques types qui nous paraissent les plus intéressants.

a) — Nous avons déjà vu que de nombreux travaux (en particulier les premiers en date dans ce domaine, ceux d'Ehrlich) étudiaient la mastocytose dans l'inflammation (augmentée quand elle est chronique, diminuée quand elle est aiguë) et dans la carcinomatose.

Plus récemment, SYLVEN 1945 notait des variations morphologiques des mastocytes suivant leur situation topographique vis-à-vis de la tumeur.

JAMES et MAC DONALD 1948 reprenaient l'observation de Weill, notant une mastocytose dans le ganglion irritatif pré-tumoral, disparaissant à l'installation d'une métastase.

b). — *Les mastocytes en pathologie vasculaire :*

BATTEZZATI 1950 constate l'augmentation de mastocytes péri-vasculaires dans les maladies vasculaires oblitérantes.

HJELMANN 1954 s'attache au même problème dans les artérites des membres inférieurs.

SUNDBERG 1955 étudie les modifications avec l'âge, des mastocytes contenus dans les parois vasculaires.

FERNEX 1960 fait une communication intéressante sur mastocytes et myocarde.

BRAUNSTEINER 1960 met l'accent sur l'intérêt d'une étude systématique des mastocytes et des basophiles sanguins par rapport à l'athérosclérose (mais ne conclut pas).

c). — *Les mastocytoses dermatologiques* (urticaire pigmentaire) posent actuellement un intéressant problème de relation entre urticaire pigmentaire et réticulose à mastocytes, tous les intermédiaires pathologiques ayant été décrits entre l'urticaire pigmentaire pur et bénin et la réticulose généralisée à mastocytes, véritable maladie de système, ayant eu comme point de départ l'urticaire pigmentaire. Ne pouvant énumérer la multitude de travaux concernant ce chapitre pathologique, nous nous contenterons d'en citer quelques-uns :

GRACIANSKY et PARAF dans leur ouvrage sur les hémato-dermies.

DEGOS et coll.

ELLIS qui rapporte en 1949 un premier cas d'urticaire pigmentaire avec autopsie mettant en évidence la dissémination mastocytaire systématisée.

HISSARD, MONCOURIER, JACQUET 1950-1951 (avec une étude poussée d'urticaire pigmentaire évoluant vers une véritable réticulose à mastocytes. Leur observation histomorphologique les amène à constater la transformation dans la couche profonde du derme de fibroblastes en mastocytes).

BERLIN - SAHER (dissémination avec lésions osseuses).

REMY et LENNERT en 1961.

d) — *Et enfin l'étude du mastocyte en hématologie* (pratiquée systématiquement par organe ou au contraire recherchée en regard de certains tableaux pathologiques).

Dans la rate.

CAZAL 1954 (en règle peu riche en mastocytes mais on peut en trouver dans la rate normale et en cas de pathologie tumorale ou inflammatoire).

Dans le ganglion lymphatique.

MOSCHLIN 1942. Dans le ganglion inflammatoire.

HOLMGREN 1946. CAZAL 1955 trouvent une mastocytose dans l'inflammation chronique, le granulome de la maladie de Hodgkin et les processus ganglionnaires malins.

Et surtout dans la moelle osseuse.

BRÉMY 1950 étudie la mastocytose médullaire dans une vingtaine de cas pathologiques concernant surtout des aplasies médullaires.

FADEM 1951 fait une étude systématique de 2.800 myélogrammes et trouve 7 mastocytoses notables. Comme Brémy il lui accorde une valeur déterminante dans la dépression médullaire.

MENEGHINI 1951 constate une mastocytose médullaire dans de nombreux syndromes hémorragiques (en particulier thrombopéniques).

ROHR 1952 précise une forme mastocytaire de réticulose réactionnelle de la moelle osseuse.

WILLIAMS 1952 trouve possible la présence de quelques mastocytes dans une moelle normale et lui accorde la même valeur que le tissu conjonctif.

MESSERCHMIDT 1954 fait aussi une recherche systématique dans le myélogramme et en trouve 151 fois sur 277 examens, relevant le parallélisme avec les syndromes hémorragiques.

JOHNSTONE 1954 n'accorde aucune valeur diagnostique et pronostique à la mastocytose médullaire (qu'il observe plus volontiers à la périphérie de petits nodules lymphoïdes).

UNDRITZ, dès 1946, notait l'habituelle fréquence des mastocytes dans les aplasies médullaires.

En 1953 : il en fait une description morphologique très précise dans les planches d'hématologie Sandoz, en même temps qu'il rejette leur existence dans la moelle normale, les trouvant toujours liés à une pathologie.

En 1957, il précise la place que peut prendre une mastocytose dans la moelle de maladie de Waldenström.

Au delà des observations rattachées à l'urticaire pigmentaire, la réticulose à mastocytes — ou dans certains cas, réticulo-leucose avec dissémination sanguine périphérique — a été constatée et publiée encore en nombre restreint. Nous ne faisons que mentionner ici les cas de

EFRATI 1957.

FRIEDMANN 1958.

BRINKMANN 1959 (avec particulière décharge histominique).

Les trois présentant à un moment de leur évolution une dissémination sanguine mastocytaire.

Au congrès de Vienne LENNERT et REMY 1961 font une Revue clinique des réticuloses à mastocytes et GUSEK, L'étude au microscope électronique des mastocytes pathologiques des réticuloses.

En somme, deux ordres de recherches ont été menées sur les mastocytes : cyto-morphologiques d'une part (dans un cadre clinique pathologique) et fonctionnelles cytochimiques, d'autre part, sans qu'à l'heure actuelle un lien véritable vienne faire l'unité des deux aspects de résultats obtenus.

ETUDE CYTOLOGIQUE

Notre observation personnelle est purement cytologique et porte sur des frottis et appositions de biopsies d'organes hématopoïétiques, moelle, ganglions lymphatiques et rate (et même sang périphérique) et n'a pu être poursuivie qu'au microscope optique habituel.

a) MORPHOLOGIE GÉNÉRALE.

Il s'agit de cellules arrondies ou plus souvent discrètement ovalaires, d'un diamètre de 13 à 22 μ (moyenne 16,2 μ dans une mensuration portant sur 200 éléments). Ce diamètre varie avec le degré de rétraction cellulaire à la fixation-coloration, et est en particulier très nettement supérieur à ceux observés en histologie. Ces dimensions cellulaires qui sont valables pour les frottis riches en tissu hématopoïétique deviennent plus variables surtout lorsque l'élément est situé dans les îlots fibreux, riches en éléments de la trame ; il peut prendre alors une forme fuselée, en navette (rarement étoilée) avec des prolongements cytoplasmiques parfois très étirés (dans ces formes, le grand diamètre cellulaire peut dépasser 30 μ).

b) LE NOYAU.

Nous avons toujours trouvé un noyau unique, situé dans la plupart des cellules au centre du cytoplasme. (Il était plus souvent excentré dans les éléments présentant d'importants prolongements cytoplasmiques). Régulièrement arrondi, il a un diamètre moyen de 7 μ (allant de 6 à 11 μ).

Holmgren distingue deux types de mastocytes selon la taille nucléaire et la structure chromatinienne :

— type A : avec un noyau volumineux et pauvre en chromatine rappelant celui de la cellule mésenchymateuse ;

— type B : noyau petit, riche en chromatine rappelant celui du lymphocyte.

Nous nous rattachons à cette classification en constatant :

— d'une part que la majorité des éléments rencontrés appartient au type B, avec un noyau petit, arrondi (diamètre 6 à 8 μ) avec chro-

matine dense mais jamais très foncée à la coloration panoptique ; ces éléments sont toujours riches en protoplasme bourré de granulations. C'est avec une structure nucléaire de ce type que l'on rencontre aussi les images d'éclatement cellulaire et les prolongements cytoplasmiques évoquant la possibilité d'une clasmatose. Cet ensemble nous paraît correspondre à des éléments ayant atteint une pleine maturité fonctionnelle ;

— d'autre part, la rareté des autres cellules de type A, possédant une structure nucléaire plus fine avec un noyau volontiers ovalaire (grand axe de 9 à 11 μ) entouré d'un protoplasme qui reste de taille inférieure (moins de 16 μ) et parfois moins dense en granulations. Sa rencontre évoque, sur les frottis riches en mastocytes, une cellule plus jeune.

Au microscope optique, il n'a pas été observé de nucléoles. Alors que Bloom en particulier, au microscope électronique, en observait 1 à 2 par noyau. Il est vrai qu'il avait comme matériel de travail des mastocytes de tumeurs du chien, peut être atypiques.

Enfin, il faut souligner que l'abondance des granulations, recouvrant en partie le noyau, rend souvent son observation difficile (ce qui pendant longtemps avait fait décrire ce noyau sans structure chromatinienne). Il est plus facile à observer dans les images d'éclatement cellulaire où les granulations dispersées découvrent la surface nucléaire. L'examen au microscope électronique met en évidence la membrane nucléaire, fine et parfois double, et la structure chromatinienne dense, mais sans caractéristiques régulières.

c) LE CYTOPLASME.

Il est entièrement rempli de granulations. Le fond cytoplasmique n'est pas perceptible au microscope optique — de même que la membrane cellulaire — et nous paraît chromophile. (Discrètement basophile pour Fadem, oxyphile pour Maximow et Michels, 1938, méta-chromatique pour Jûlen, 1950).

L'examen au microscope électronique par contre (Bloom, Asboe-Hansen, Bessis) objective la membrane cellulaire très fine (50 à 60 Å) et de structure discontinue (semblant correspondre au rejet possible de granules vers l'extérieur).

L'espace intergranulaire ne semble pas présenter d'organisation bien précise : disposition membraneuse et vésiculeuse mal définie.

Les mitochondries sont rares et peu distinctes.

L'appareil de Golgi, d'observation exceptionnelle, (Compton, 1952) est loin d'être constant.

d) LES GRANULATIONS CYTOPLASMIQUES.

C'est sur leur abondance et leurs caractéristiques que repose toute la spécificité morphologique de l'élément.

Au microscope optique habituel, elles paraissent régulièrement sphériques, assez monomorphes dans l'ensemble et plutôt petites. Elles sont tassées dans le cytoplasme dont elles cachent complètement la structure fondamentale. Elles peuvent même recouvrir en partie le noyau, masquant ainsi dans un grand nombre de cellules la périphérie nucléaire. Elles s'amassent assez régulièrement au milieu du noyau et l'on peut trouver de 5 à 8 granulations bien visibles dans une dépression nucléaire.

Leur taille, dans le cadre d'une régularité globale, peut présenter une certaine laxité dans un même élément et d'une cellule à une autre, sans que l'on ait pu la rattacher à une donnée physio-pathologique précise. Holmgren les trouvait plus grandes dans la croissance que chez l'adulte, mais au même moment, d'autres auteurs émettaient l'opinion inverse. Il semble plus régulièrement admis, et nous l'avons constaté dans nos observations, qu'il y ait un certain rapport entre taille et nombre des granulations, celles-ci étant plus abondantes et petites dans les cellules donnant l'impression de maturité fonctionnelle.

Nous évaluons leur taille à 0,1 à 0,5 μ , rejoignant l'observation de Asboe-Hansen au microscope électronique (0,3 μ), alors que Sylven au contraste de phase en observe de 0,3 à 1 μ . Bloom, de son côté, au microscope électronique, les constate régulièrement plus grandes : 0,5 à 0,7 μ .

Propriétés tinctorielles : au May-Grünwald-Giemsa, elles présentent une teinte homogène « basophile », c'est-à-dire violet foncé, parfois presque noire. On n'observe que très rarement un petit éclaircissement central, comme on le verra fréquemment à l'observation des polynucléaires basophiles.

Au bleu de toluidine (nous utilisons la solution de Undritz : bleu de toluidine en solution saturée dans le méthanol), elles révèlent leur métachromasie caractéristique (qui les fit découvrir par Ehrlich), c'est-à-dire leur coloration rouge violet vif alors que le noyau et les autres éléments (et granulations) restent bleu pâle.

Solubilité : elles sont insolubles dans le méthanol et leur solubilité dans l'eau est extrêmement variable d'une espèce à l'autre (déjà constatée par Ehrlich et Westphal dès 1880) ; elles sont particulièrement résistantes chez le rat et nous sont apparues, chez l'homme, dans les organes hématopoïétiques, bien plus résistantes à l'eau que les granulations des éléments granuleux basophiles.

Ranvier, en rangeant les mastocytes dans la même catégorie conjonctive que ses clasmatoctes mettait l'accent sur ce que l'ensemble des auteurs continue à observer : la particulière fréquence des *granulations extracellulaires*, parfois en amas plus ou moins denses et proches d'une cellule, parfois beaucoup plus dispersées dans le fond des préparations et d'autant plus nettes que la mastocytose est plus marquée.

Nous pensons qu'il s'agit là d'un processus actif de libération granulaire (hypothèse de Maximow, 1904), soit de type cytoclasique (comme cela existe pour le plasmocyte avec fragmentation d'un lambeau protoplasmique) soit par une simple émission des granulations à travers la membrane cytoplasmique extrêmement fine et discontinue. A ce mode de libération nous paraît liée la présence de vacuoles cytoplasmiques fréquemment constatées, véritables images « en négatif » des granulations et retrouvées parfois régulièrement (1 à 5 par cellule) dans tous les éléments d'un frottis. En effet, la cellule ne nous paraît pas particulièrement fragile — comme certains auteurs le pensaient — puisque nous avons pu constater à trois reprises la présence de mastocytes morphologiquement typiques et intacts dans des frottis de leuco-concentration, malgré les traumatismes dus à ce mode de préparation, la centrifugation en particulier.

En 1950, Sylven chez le rat, et Zollinger chez la souris ont observé ces granulations au *microscope à contraste de phase* et les ont décrites avec soin. Mais, pour Bessis, l'examen a été gêné par la grande réfringence des granules qui sont peu nettes, arrondies ou ovalaires, uniquement noires, à centre clair.

Après adjonction d'eau distillée, elles augmentent de volume et s'éclaircissent et elles sont alors plus colorées par le bleu de toluidine. Il persiste un squelette granulaire consistant probablement en protéines et ne contenant pas d'acide ribonucléique.

Au microscope électronique : les granules sont très denses, d'apparence vaguement réticulaire avec parfois figures filamenteuses concentriques et structure lamellaire périodique (Policard, Bessis, Bloom) expliquant ainsi, à l'échelle moléculaire, les dispositions du système lipides/eau.

e) PROBLÈME DE LA FILIATION CELLULAIRE.

Il est évidemment centré sur la recherche d'éléments jeunes ou de la lignée intermédiaire et l'étude des figures de division cellulaire.

Personnellement, dans notre recherche exclusivement hématologique, nous n'avons jamais rencontré d'images certaines de division cellulaire, en particulier jamais de mitoses, même et surtout dans le cas de mastocytose proliférative malique.

En effet, sur tous les éléments observés, nous avons seulement retenu deux images suspectes d'amitose, devant des éléments qui paraissaient binucléés. Mais l'impossibilité d'une observation précise de la surface nucléaire abondamment recouverte de granulations ne nous a pas permis de trancher avec certitude si nous étions en présence d'une cellule à 2 noyaux ou d'un simple artéfact de préparation et de coloration.

Dans notre étude morphologique, nous avons souligné l'existence de deux types cellulaires, mais à un stade déjà très nettement évolué.

Mais nous n'avons pas retrouvé d'éléments plus jeunes — réticulaires, souches — pouvant établir la notion d'une lignée évolutive comme elle existe pour le plasmocyte.

Nous pensons qu'il n'est pas impossible que, à un stade plus jeune, si la lignée mastocytaire existait, il puisse y avoir des granulations (comme c'est le cas dans les lignées granuleuses hématopoïétiques) primitives ou intermédiaires, non encore spécifiques et bien moins abondantes. Mais la spécificité morphologique de l'élément mastocytaire reposant justement sur les propriétés tinctoriales des granulations, il ne nous paraît pas possible à l'observation cytologique optique, telle que nous la pratiquons, de différencier un stade jeune, proche de la cellule réticulaire initiale.

A l'appui de cette idée, nous rapportons la constatation dans un cas de mastocytose marquée, d'un certain nombre d'éléments inclasables « pseudo myéloblastiques » à granulation de taille intermédiaire (autour de $0,2 \mu$) et rouges violet au May-Grünwald Giemsa. Cependant, s'il s'agissait d'un élément de filiation réticulo-mastocytaire, il devrait être régulièrement retrouvé dans les proliférations mastocytaires réactionnelles de même type et à fortiori dans les mastocytoses malignes, qui par analogie avec les hémopathies malignes devraient s'accompagner d'un certain défaut de maturation cellulaire. Or nous ne les avons jamais retrouvés et nous nous rangeons aux côtés des auteurs soutenant que les stades intermédiaires d'une lignée ne sont pas nécessaires, et qu'il peut s'agir d'un état fonctionnel et non pas d'une maturation terminale d'un élément qui doit avoir des ancêtres maturatifs progressifs pour voir le jour. Nous rapporterons donc les principales hypothèses et constatations évolutives recueillies dans la littérature, sans qu'une solution définitive puisse se dégager de ces considérations.

La théorie de l'hématogénèse a été abandonnée : elle résultait vraisemblablement d'une confusion avec le basophile du sang circulant.

L'histogénèse semble la plus probable, la notion de lignée mastocytaire étant défendue par Bessis, qui décrit en 1954 un point de départ histioblastique et des éléments intermédiaires promastocytaires, difficiles à retrouver. Déjà, après Weill, en 1920, Holmgren en 1946 affirmait leur origine mésenchymateuse et leur concédait une lignée propre dont les deux types vus plus haut A et B, représentaient deux stades évolutifs.

Asboe-Hansen expose clairement le problème de la régénération mastocytaire qui peut présenter deux types :

*
**

— *Régénération homoplastique* : les images de division cellulaire des mastocytes sont d'observation exceptionnelle dans l'organisme adulte, et seraient plus fréquentes chez le jeune fœtus (Maximow, 1906, Alfgtew, 1924 - Lehner, 1924 - Michels, 1938) ;

— soit *division amitotique* observée en particulier par Sabrazès et Lafon, 1908 - Lehner, 1924 - Stockinger 1927 - Bloom, 1942 - pouvant aboutir à des images à deux noyaux, comme en rapporte Fadem 1951 dans la moelle osseuse, ou à une simple segmentation centrale, considérée par Lehner qui les a observées, comme des débuts d'image de division amitotique ;

— soit *division par mitose chromosomique vraie* (Maximow, 1906, chez le chat adulte, Michels, 1923 qui observe une configuration chromosomique normale pendant la mitose des mastocytes du lézard).

Denninger et Drunn 1947, expliquent l'augmentation des mastocytes chez le fœtus et dans les tissus néoplasiques par division mitotique.

Plus récemment, Hunt and Hunt, 1957 et Allen, 1961, dans le périotoine du rat concluent qu'elles sont plus fréquentes qu'on ne le croit. Ils les trouvent alors peut-être induites par le voisinage avec d'autres cellules jeunes en mitoses, fibroblastes et cellules mésenchymateuses en particulier.

Chez l'homme, nous n'en avons trouvé la description que dans les cas de réticulo-leucose à mastocytes de Efrati 1957 qui en constate une dans le sang et quelques-unes dans la moelle et de Brinkmann, 1959, qui en utilisant la constatation dans ses mastocytes pathologiques d'une modification de la solubilité des granulations dans l'alcool méthylique, obtient une dégranulation qui lui permet d'observer à loisir les mitoses sous-jacentes.

**

— *Régénération hétéroplastique*. De nombreux auteurs rattachent le mastocyte à d'autres lignées cellulaires soit par une différenciation morphologique, soit par surcharge fonctionnelle.

— *Lymphocytes* : signalés, il y a longtemps déjà comme susceptibles de se transformer en mastocytes (Andry, 1896, Downey 1911, Michels 1922, entre autres).

Sabrazès et Lafon 1906, mentionnent des promastocytes avec granulations basophiles mais non métachromatiques qu'ils considèrent comme un stade intermédiaire entre lymphocyte (ou autre cellule mononucléée) et mastocyte :

— *plasmocytes* : Downey 1911, Sabrazès et Lafon, 1908, Michels 1938 et d'autres ;

— *histiocytes* et autres éléments du tissu conjonctif ont été considérés comme pouvant être à l'origine du mastocyte.

Les histiocytes (pour Downey 1911, et Herzog, 1916 entre autres) peuvent développer des granulations cytoplasmiques et se transformer en mastocytes.

Les fibroblastes, prototype mésenchymateux, peuvent aussi se transformer en mastocytes. C'est actuellement la théorie la plus populaire depuis Bates, 1935, qui le premier, attirant l'attention sur la parenté morphologique, rapporte la constatation de formes de passage de l'une à l'autre cellule.

Hissard et ses collaborateurs, en 1950, en font aussi la démonstration dans la couche profonde du derme.

Bensley, 1952, étudie l'histogénèse des mastocytes cutanés après injection d'histamine et constate la surcharge de granulations mastocytaires à partir de petites cellules rondes dans le tissu conjonctif, aussi bien fibroblastes que cellules endothéliales.

Le problème de l'origine du mastocyte, malgré le nombre d'hypothèses envisagées n'a pas trouvé de solution encore satisfaisante.

f) DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL CYTOLOGIQUE.

Il se pose essentiellement avec les éléments de la lignée granuleuse basophile.

En effet, nous nous rangeons aux côtés de la majorité des auteurs qui considèrent actuellement les éléments de la lignée myéloïde à granulations basophiles — malgré leur parenté fonctionnelle, avec son support cytochimique que traduit la même spécificité tinctorielle — comme des éléments de signification différente.

Leur aboutissant adulte en est le *polynucléaire basophile* ou *blut mastzellen* :

C'est le plus petit des éléments granuleux (8 à 11 μ) au cytoplasme très discrètement basophile, mais en règle peu visible, caché par de grosses granulations sphériques, basophiles (violet-noir, foncées), métachromatiques aussi au bleu de toluidine. Cependant ces granulations se différencient de celles du mastocyte par :

— leur taille : dans l'ensemble, nettement plus grosses que celles des mastocytes elles atteignent fréquemment 1 μ et sont surtout bien moins régulières. Il est fréquent d'avoir dans un même élément des granulations mêlées de 0,3 à 1 μ et même plus, avec, par ailleurs, une coloration souvent inégale et l'on peut observer fréquemment un halo clair central que souligne seule une bordure en anneau, basophile ;

— leur nombre : là aussi bien inférieur à celui des granulations mastocytaires (dénombrables : de 20 à 40 en moyenne) ;

— leur situation : éparses dans le protoplasme et surtout recouvrant, en partie, le noyau qui est de grande taille, occupant les 2/3 de la cellule et difficile souvent à objectiver à cause des granulations. Il n'est pas franchement polylobé, mais présente une bordure irrégulière et toujours au moins une incisure médiane et des dépressions à la surface nucléaire, le long desquelles se logent les granulations. Enfin, elles ne possèdent pas tout à fait les mêmes propriétés, en particulier

*Tableau récapitulatif de la comparaison morphologique
entre mastocytes et polynucléaires basophiles.*

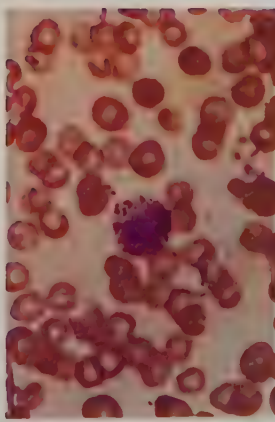
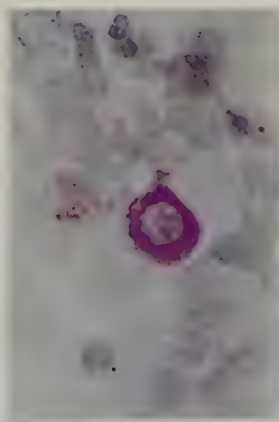
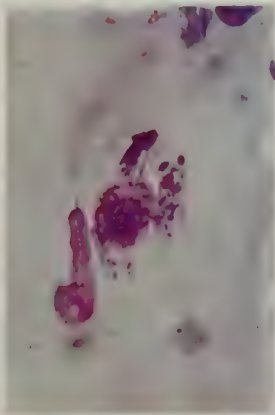
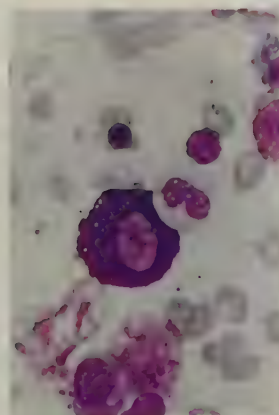
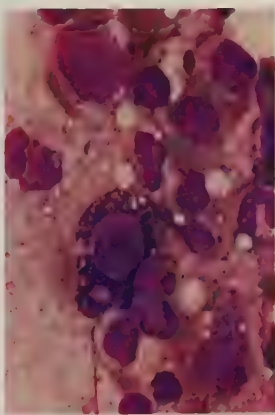
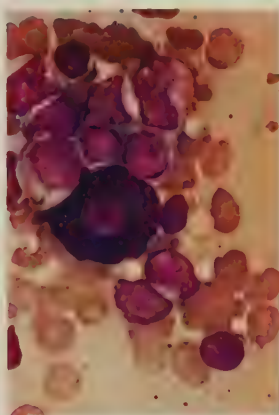
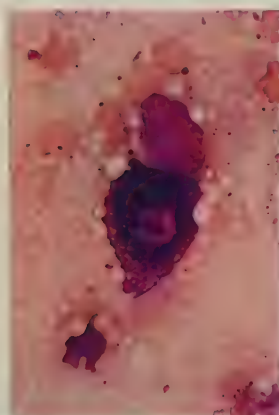
	<i>Mastocyte</i>	<i>Polynucléaire basophile</i>
Forme	sphérique ou souvent allongée avec prolongements cytoplasmiques.	sphérique
Taille	12 à 25 μ	8 à 13 μ
Cytoplasme	Chromophobe ? (caché par les granulations).	discrètement basophile.
Noyau	arrondi (ou ovalaire) 6 à 11 μ . Quelques granulations au centre du noyau.	central, occupant les 2/3 de la surface cellulaire, incisuré, caché par les granulations.
Granulations	petites, régulières (0,1 à 0,4 μ) remplissant le protoplasme, basophiles métachromatiques.	grosses (0,5 à 1 μ) rondes, éparses dans le protoplasme et recouvrant en partie le noyau, basophiles et métachromatiques.
Filiation	histiogène (système réticulo-endothélial) sans lignée décelable.	myéloïde, hématopoïétique avec lignée évolutive.

vis-à-vis de la solubilité dans l'eau : les granulations des basophiles sanguins étant beaucoup plus solubles. Ce dernier point permet l'observation assez fréquente d'une dilution de la métachromasie dans le fond cytoplasmique qui apparaît alors nettement rouge violet, avec simplement un restant de granulations sombres et punctiformes.

Le problème est peut-être parfois plus difficile à trancher dans le cas des *éléments précurseurs de la lignée* rencontrés dans les organes hématopoïétiques.

A ce stade, le protoplasme est toujours nettement basophile, les granulations sont abondantes et tassées, mais de grande taille, ne recouvrant pas le noyau qu'elles repoussent vers un bord cellulaire au lieu de se disposer plus ou moins concentriquement comme c'est le cas dans les mastocytes. Par ailleurs, le noyau est de structure identique à celle des autres éléments immatures granuleux, avec densifications chromatiniennes progressives sur le fond réticulaire.

DIFFERENTS ASPECTS MORPHOLOGIQUES



1	2	3
4	5	6
7	8	9

1. Moelle osseuse. Mastocyte adulte, forme étalée avec densification des granulations dans la zone périnucléaire (coloration de May-Grunwald-Giemsa).
2. Moelle osseuse (maladie de Waldenström). Mastocyte de type adulte à petit noyau et granulations très denses. Même coloration.
3. Moelle osseuse (Maladie de Waldenström). Mastocyte de type A à gros noyau clair.
4. Moelle osseuse. Autre mastocyte de type A à noyau clair et ovalaire.
5. Moelle d'aplasie. Ilot mastocytaire.
6. Moelle osseuse. Mastocyte éclaté libérant ses granulations.
7. Moelle osseuse. Coloration au bleu de Toluidine montrant la métachromasie : mastocyte à forme étirée avec fragmentation cytoplasmique.
8. Moelle osseuse. Même coloration. Mastocyte à granulations métachromatiques abondantes et intensément colorées. À comparer avec les granulations faiblement colorées d'un polynucléaire basophile situé à sa gauche.
9. Sang périphérique. Coloration de M. G. G. Polynucléaire basophile.

Enfin, toujours sur le plan cytologique : le passage d'un mastocyte dans le sang périphérique, comme nous l'avons constaté à trois reprises dans des frottis de leuco-concentration, ne modifie en aucune manière l'aspect morphologique de l'élément. De même que la morphologie du polynucléaire basophile médullaire est identique à celle du sang, ce qui réfute l'hypothèse émise, selon laquelle il s'agirait d'un même élément d'expression morphologique différente en fonction du lieu d'observation.

Par ailleurs, les proliférations des mastocytes et des polynucléaires basophiles évoluent pour leur propre compte et semble-t-il indépendamment les uns des autres (réticuloses à mastocytes sans basophiles et leucose basophile à l'inverse sans mastocytose), mais parfois cette prolifération peut être mixte et associée, comme Asboe-Hansen le rapporte dans une observation d'urticaire pigmentaire avec généralisation systématisée et basophilie dans le sang périphérique de 5 à 10 %.

Beaucoup plus rarement, nous avons différencié le mastocyte d'un autre élément tissulaire étiqueté *neutrocyte* par analogie avec éosinocyte et mastocyte : en effet, nous avons constaté à plusieurs reprises dans des frottis médullaires, à côté d'autres éléments à granulations spécifiques mais d'origine conjonctive (éosinocytes, mastocytes) quelques rares cellules de même taille (autour de 15 à 20 μ) avec noyau central petit à chromatine dense, arrondi ou ovalaire, de 7 à 9 μ , donc bien différent de celui du myélocyte. Le cytoplasme limité par une nette membrane bien visible, est discrètement oxyphile et parsemé de nombreuses et fines granulations de type neutrophile, présentant une teinte marron au May-Grünwald-Giemsa, et non métachromatiques au bleu de toluidine. Nous en ignorons totalement la destinée fonctionnelle et la valeur séméiologique, mais sa morphologie nous semble caractéristique.

LE MASTOCYTE : SUPPORT FONCTIONNEL

(Revue de la littérature)

Tout le problème cytologique semble venir du fait que le mastocyte est une cellule « fonctionnelle » donnant avant tout l'impression d'être destinée à jouer un rôle : cela explique depuis 25 ans la marée montante des recherches cyto-chimiques, et par ailleurs, les multiples explications physiopathogéniques qui ont été données de cet élément depuis la première description d'Ehrlich et qui restent encore en majorité hypothétiques. Nous ne pouvons apporter ici aucune contribution personnelle à ce problème qui n'entre pas dans le cadre de l'hématologie cytologique. Nous nous contenterons seulement d'en rapporter le plus brièvement possible les points essentiels en faisant une revue de la littérature, car ces recherches sont trop fondamentales pour être passées sous silence.

I. — ETUDE CYTOCHIMIQUE : SUBSTANCES MISES EN EVIDENCE DANS LES MASTOCYTES

1. — MUCO-POLYSACCHARIDES.

a. — *Héparine.*

La découverte de l'héparine dans les mastocytes est liée à la première constatation de Lison (1935) sur la propriété de coloration histo-chimique métachromatique des esters sulfuriques complexes à poids moléculaire élevé (dans l'acide chondroïtine -sulfurique du cartilage).

Jorpes (1936) met en évidence cette propriété de coloration de l'héparine, non spécifique, mais permettant d'en déceler de faibles traces.

C'est en 1937 que Holmgren et Wilander, Jorpes et ses collaborateurs établissent le parallélisme entre mastocytes et héparine en remarquant cette propriété tinctorielle commune à l'héparine et aux mastocytes.

Par dosage, ils vérifient ensuite le rapport entre le taux d'héparine contenue dans les tissus et leur teneur en mastocytes.

Jorpes, en 1946, en étudiant de nombreuses espèces animales et des organes variés pense que la localisation périvasculaire avec une particulière fréquence des mastocytes, n'est pas une observation fortuite. Il accorde aux mastocytes un rôle sécrétoire d'héparine et leur donne le nom d'*héparinocytes*.

Bloom et ses collaborateurs apportent deux preuves formelles :

— la culture, *in vitro*, de mastocytes provenant de tumeurs de chien libère de l'héparine (Paff et Bloom, 1949) ;

— la synthèse d'héparine dans le mastocyte est démontrée à l'aide d'histidine et de sulfate de sodium marqués (1958).

Cette héparine est fixée sur la matrice des granulations par un mécanisme non précisé (Policard, 1961) et a pu être extraite directement par Hoskal (1953) des granulations de mastocytes du rat. Seuls, Julen, Snellmann et Sylven en 1950 soutiennent que l'héparine se trouvait dans la structure infra-microscopique intergranulaire.

Il reste deux problèmes qui ne sont pas entièrement résolus :

D'une part, s'agit-il d'une sécrétion ou d'un stockage : les deux théories ont leurs partisans et même Prunières (1956) distingue deux types de mastocytes :

— les uns ayant une activité synthétique vraie et sécrétoire, contenant en plus de mucopolysaccharides « héparinlike » un certain taux d'acide ribonucléique cytoplasmique, diminuant au cours de la maturation cellulaire ;

— et un type passif de simple stockage (apparition de mastocytes par injection d'héparine) action phagocytaire mise en évidence par Frick (1950), et Hissard et Moncourier (1951).

D'autre part : le problème de la nature même des mucopolysaccharides à activité anticoagulante présents dans les granulations mastocytaires. Il s'agirait plutôt d'un précurseur de l'héparine, monosulfaté donc incomplètement estérifié et d'activité anticoagulante moindre.

b. — *Acide hyaluronique et mastocytes.*

Asboe-Hansen (1950-1953) émet l'hypothèse que les mastocytes jouent un rôle dans le métabolisme de l'acide hyaluronique en s'appuyant sur les considérations suivantes :

— la métachromasie se révèle non spécifique des esters sulfuriques

de mucopolysaccharides et peut se voir dans les non-estérifiés. Or chimiquement l'acide hyaluronique et les anticoagulants « héparinlike » sont très proches et semblent dérivés du même précurseur (ce sont tous deux des polymères construits avec glucosamine et acide glucuronique) ;

— de toutes les études sur le mastocyte découle le fait qu'il contient un mucopolysaccharide très proche de l'héparine et de l'acide hyaluronique et non identique à l'un et l'autre.

— par ailleurs, par sulfonation de l'acide hyaluronique et de polysaccharides apparentés, Balazs (1951), Walton (1952) entre autres, obtiennent une substance à haut pouvoir anticoagulant ;

— la métachromasie des mastocytes non influencée par un traitement à l'hyaluronidase des tissus fixés l'est par contre par injection locale d'hyaluronidase in vivo, détruisant l'acide hyaluronique du tissu conjonctif environnant. Asboe-Hansen (1951) obtient ainsi une dégranulation des mastocytes chez l'homme, constatation non retrouvée par Compton (1952) chez le hamster.

— il existe de plus pour Asboe-Hansen un parallélisme entre le taux d'acide hyaluronique tissulaire et la teneur en mastocytes.

En conséquence, il avance l'hypothèse suivante (exprimée aussi par Prakken et Woerdemann en 1912, Battezzati en 1951, Hissard et Coll.) :

Les mastocytes supportent le précurseur à la fois de l'acide hyaluronique et d'un anticoagulant mucopolysaccharidique sulfuré, et dans les mastocytes, l'acide hyaluronique peut être convertible en héparine.

Campani en 1951 estime également comme très probable la transformation par les mastocytes de l'acide hyaluronique et d'autres composantes de la substance fondamentale du tissu conjonctif en substances « héparinlike ».

2. — PRODUCTION D'HISTAMINE

Cazal dès 1942 suggérait une relation directe entre mastocytes et histamine.

Mais ce sont les travaux de Riley (premières publications en 1953, rapportés dans une monographie globale sur les mast-cells en 1959) qui apportent la démonstration irréfutable de la présence d'histamine dans les granulations mastocytaires :

— dosage direct de l'histamine contenue dans les mastocytes,

— action de libérateurs d'histamine (tels que le composé 48/80) amenant une dégranulation et destruction mastocytaire en même temps qu'on note une libération d'histamine. La démonstration histochimique (par une méthode de fluorescence) est complétée par Lagunoff et Benditt en 1961.

Cette histamine est pour Policard (1961) très solidement fixée sur la matrice granulaire, sa libération nécessitant la destruction totale des granules.

3. — 5 HYDROXY-TRYPTAMINE OU SÉROTONINE

La présence de sérotonine dans les mastocytes n'a jusqu'alors été démontrée que chez le rat et la souris et a été envisagée sur la foi de trois arguments principaux :

- démonstration directe par Benditt et Coll. (1955) ;
- libération de substance pharmacologiquement active sous l'influence de substances déplaçant l'histamine (Lewis et Coll., 1956, Rowley et Benditt, 1956) ;
- extraction de la 5 hydroxy-tryptamine de la peau du rat et réduction de son taux sous l'influence du composé 48/80 qui détruit les mastocytes (Pavatt et West, 1957), enfin les régions de la peau du rat qui sont riches en mastocytes sont également les plus riches en histamine et 5 hydroxy-tryptamine.

Les mastocytes partagent leur rôle dans le métabolisme de la sérotonine avec les cellules argentaffines ou entérochromaffines considérées comme source principale et les plaquettes « réservoir circulant ».

Par ailleurs, elle serait située dans la cellule au niveau de la substance intergranulaire (Policard, 1961).

4. — AUTRES DONNÉES CYTOCHIMIQUES.

De multiples substances ont été décrites à la suite d'études systématiques et fragmentaires dans les mastocytes :

a) *Phospholipides* : elles entraînent la Positivité au test de Baker et sont présentes (Prunières) dans les mastocytes de type actif, capables de synthèse. Elles représenteraient les mitochondries et l'appareil de Golgi.

b) *Phosphatases alcalines et acides* : présence démontrée par Montagna et Noback (1947), Dempsey et Wislocki (1959).

c) *Cytochrome oxydase* : enzyme intervenant dans les transferts d'énergie dans les tissus et retrouvée dans les mastocytes par ces mêmes auteurs.

d) *Acide ribonucléique* : Prunières a montré la Positivité du test de Brachet de certaines granulations chez certains des mastocytes « actifs ». Ces granulations seraient ortho et non métachromatiques.

e) *Peroxydases* : leur présence a été envisagée par Montagna et Noback dans le cytoplasme, mais a été contredite par d'autres.

II. — HYPOTHESES PHYSIO-PATHOGENIQUES DU ROLE DU MASTOCYTE

Avant même les premières recherches précises cytochimiques, de multiples hypothèses se sont manifestées pour essayer d'interpréter la valeur fonctionnelle du mastocyte. Le support fonctionnel que nous venons de voir ne fait qu'augmenter le nombre des interprétations, à travers lesquelles il est difficile de se retrouver et qui n'arrivent pas à recevoir une confirmation définitive qui leverait les hésitations sur la signification du mastocyte, cellule de plus en plus connue mais encore bien mystérieuse.

Nous n'extrayons ici, de l'ensemble des hypothèses envisagées, que quelques brèves notions très fragmentaires qui nous paraissent avoir un prolongement possible dans le domaine physio-pathologique qui nous intéresse : système réticulo-endothélial et hématologie.

a. — *Le mastocyte, élément du tissu conjonctif.*

Dès la première description d'Ehrlich, la mastocyte a été considéré comme faisant partie intégrante du tissu conjonctif et l'ensemble des premiers travaux a cherché à cerner la part attribuée au mastocyte dans la fonction de ce tissu.

La fonction de nutrition pour Ehrlich et beaucoup d'autres, a été en fait une hypothèse qui n'a pas tenu. Pour Staemmler (1921), les mastocytes se comporteraient comme des organes glandulaires unicellulaires destinés à produire la mucine nécessaire à l'élaboration de la substance fondamentale interfibrillaire du tissu conjonctif.

Très vite de nombreux auteurs affirmaient, sans pouvoir le démontrer, en l'absence de preuves cytochimiques, le rôle sécrétoire du mastocyte (Maximow, Arnold (1913), Lehner (1924), Nakajima (1928), Michels (1938)).

En même temps, une autre conception fonctionnelle de cette cellule apparaissait et présente encore des défenseurs, tels que L. Arvy (1961) qui estime que les « labrocytes » n'apportent pas aux tissus les éléments plastiques pour leur édification, mais les débarrassent des métabolites excédentaires (hydrates de carbone, amines), lysés au niveau des ganglions lymphatiques. On arrive aussi à une autre fonction macrophagique du mastocyte prouvée par le stockage d'héparine et d'histamine (Riley, Bloom, Pruniéras). Il est également possible d'imaginer un emmagasinement analogue non plus de produits destinés à l'élimination de déchets toxiques, mais de substances nécessaires au métabolisme tissulaire (Policard, 1961, Riley (1959) rejoignant Ehrlich, et sa notion d'organe nutritionnel).

b. — *Mastocyte et mucopolysaccharides : acide hyaluronique et héparine : conséquences physiopathologiques.*

Liées au pouvoir *anticoagulant* de l'héparine qui met en relation directe les mastocytes périvasculaires et le degré de coagulabilité du sang circulant ainsi que l'allongement du temps de coagulation et le syndrome hémorragique dans la réticulose à mastocyte pour Remy et Brinkmann. Batezzati : augmentation dans les maladies vasculaires pour lutter contre la thrombose.

Sans qu'une démonstration précise soit possible, plusieurs auteurs font intervenir l'héparine dans l'*induction de la fibrose et la formation du tissu conjonctif*.

Lennert relie directement la fibrosclérose aux mastocytes, car partout où il y a des mastocytes, il relève l'induction de travées spongieuses conduisant à la fibrose pure et simple. Cette hypothèse a été reprise par Teichert, Remy, qui signalent dans la réticulose à mastocytes une fibrosclérose particulièrement nette.

Riley et Asboe-Hansen : font intervenir le mastocyte dans l'*inflammation* par l'enrichissement de la substance fondamentale en acide hyaluronique nécessaire à la fibrillogénèse et favorisent la réparation cicatricielle. Cette hypothèse a été reprise par Fernex : dans les myocardites, la mastocytose préexistante (traduisant une réaction antérieure du S.R.E., chez noirs parasités) favorise l'évolution vers la fibrose irréversible, et par Brinkmann qui explique ainsi la fibrose médullaire observée dans la réticulose à mastocytes.

L'héparine interviendrait encore comme *obstacle à la multiplication cellulaire* et à la croissance locale (empêchant la néocroissance pathologique) mais elle expliquerait aussi pour Fadem l'aplasie médullaire liée aux mastocytes conception partagée par Rohr et Bremy.

L'*acide hyaluronique* pour Asboe-Hansen serait responsable du rôle de *défense* qu'il concède au mastocyte : en effet, les mastocytes rétabliraient par l'élaboration de cette substance l'équilibre osmotique de la substance fondamentale du tissu conjonctif et joueraient ainsi un rôle dans sa perméabilité et sa résistance à l'infection bactérienne ou virale (par analogie, il en déduit le rôle dans les tumeurs, de barrière à l'extension par diminution de la perméabilité du tissu conjonctif).

Enfin les mucopolysaccharides retrouvés dans le mastocyte jouent un rôle dans le *métabolisme lipidique*. Asboe-Hansen : la mobilisation de dépôts graisseux s'accompagne d'une augmentation des mastocytes en relation avec la production d'acide hyaluronique. Sundberg, Batezzati, Juhlin, Braunsteiner font intervenir directement l'héparine dans le métabolisme des lipoprotéines ce qui les incite à une recherche systématique des relations entre mastocytes et basophiles sanguins et *athéro-sclérose*.

c. — *Mastocytes et histamine.*

L'histamine est responsable d'une partie de la symptomatologie des mastocytoses : turgescence des lésions cutanées de l'urticaire pigmen-

taire et pour Brinkmann et Rémy, des manifestations cliniques de la réticulose à mastocytes : choc, hypersecrétion gastrique entre autres.

d. — *Enfin, les modifications des mastocytes sous diverses actions, hormonales en particulier nous paraissent intéressantes à relever.*

— ACTH et cortisone entraînent une dégranulation et diminution du nombre des mastocytes, peut-être par l'intermédiaire de l'acide hyaluronique.

— Les mastocytes augmentent dans le myxoedème, et diminuent dans l'hyperthyroïdie.

— L'irradiation X a montré à Sylven (1950) que les mastocytes réagissaient d'abord par dégranulation suivie rapidement d'une augmentation de leur nombre.

Donc, dans l'ensemble, le problème reste confus et loin d'être résolu. Bartoli (1955) donne une vue synthétique de sa complexité : les mastocytes ne sont pour lui que l'expression cytomorphologique d'une évolution métachromatique de l'élément mésenchymateux. Ils synthétisent et accumulent dans leur cytoplasme des mucopolysaccharides de base, servant à l'élaboration de mucopolysaccharides spécifiques de l'organisme (l'héparine et l'acide hyaluronique). Les granulations métachromatiques expulsées du corps cellulaire peuvent transporter par adsorption des substances variées (hormones ou autres) agissant ainsi comme un système complexe de régulation et de coordination générale et locale de certaines fonctions organiques.

III. — PARALLELISME FONCTIONNEL ENTRE MASTOCYTES ET BASOPHILES SANGUINS

La différenciation formelle qui existe sur le plan morphologique n'est pas aussi tranchée sur le plan fonctionnel.

1. — Déjà la propriété tinctorielle spécifique de leurs granulations suggère un support fonctionnel de même nature : en effet, leur étude cytochimique a révélé la présence des mêmes composants mais avec quelques nuances :

— *l'héparine* est moins abondante dans le polynucléaire basophile ($3 \mu\text{g}/10^6$ cellules) que dans les mastocytes (20 à $60 \mu\text{g}/10^6$ cellules) ; et dans les basophiles, il s'agit par contre d'une forme mucopolysaccharidique plus sulfatée que dans les mastocytes, propriété qui disparaît dans les basophiles leucosiques pour Lennert ;

— *l'histamine* est aussi en moindre quantité dans le basophile (1 $\mu\text{g}/10^6$ cellules contre 7 à 32 μg dans le mastocyte). Par ailleurs, la libération par un libérateur d'histamine est très douteuse pour le polynucléaire basophile : elle n'est pas constatée *in vitro* et se fait *in vivo* avec un retard considérable ;

— *l'acide hyaluronique* : Rondanelli (1962), Quattrin (1959), comme Asboe-Hansen pour le mastocyte, ne trouvent que de l'acide hyaluronique comme mucopolysaccharide plutôt que de l'héparine.

2. — IL EST DIFFICILE DE DÉFINIR UNE INTERPRÉTATION FONCTIONNELLE MÉTABOLIQUE DU POLYNUCLÉAIRE BASOPHILE.

Sa parenté cytochimique avec le mastocyte est indéniable. Par ailleurs, il réagit de manière identique à l'action hormonale. La plupart des auteurs ayant étudié le problème leur accorde un rôle complémentaire, en particulier Michels, Boseila, Quattrin, mais aussi un rôle supplémentaire en le considérant comme la réserve rapidement livrable et aisément transportable, alors que la fonction métabolique du mastocyte est plus lente et graduelle.

En fait, l'appartenance de l'un au tissu conjonctif et de l'autre au système hématopoïétique et aux éléments figurés du sang périphérique, implique une différence fondamentale que vérifient la morphologie, la pathologie, mais que l'on ne cerne pas encore sur le plan métabolique.

LE MASTOCYTE EN HEMATOLOGIE

Nous laissons de côté l'aspect tissulaire général du mastocyte pour l'envisager sous l'angle purement hématologique encore peu inventorié. L'ensemble des examens pratiqués au laboratoire d'hématologie cytologique nous a fait limiter nos investigations à la moelle osseuse.

En effet, dans le *ganglion lymphatique*, la constatation de mastocytes — toujours en petit nombre — nous paraît être plus banale et moins spécifique. Sa fréquence est bien connue dans le ganglion inflammatoire et le granulome Hodgkinien et toute pathologie ganglionnaire peut s'accompagner d'une inflammation avec irritation du S.R.E. non spécifique à laquelle participe le mastocyte.

Dans la *rate*, nous n'avons presque jamais rencontré de mastocytes : il est vrai que sur la totalité des frottis cytologiques observés, il y a beaucoup plus de myélogrammes que de splénogrammes et que ceux-ci révèlent bien souvent une métaplasie myéloïde.

Enfin, dans le *sang périphérique* — en dehors des mastocytoses malignes à dissémination leucosique — il n'a jamais été décrit de mastocytes dans des frottis de sang ordinaires. Par contre, la pratique de leuco-concentrations a pu objectiver le passage possible, mais toujours minime, de ces éléments. Nous avons observé trois fois un mastocyte sur 65 leuco-concentrations, et toujours dans des cas pathologiques : érythromyélose à forme aplasique, mégacaryocytose maligne aiguë, réaction paranéoplasique. Par contre, une recherche faite dans deux cas de mastocytose médullaire marquée n'a pas montré de mastocytes dans le sang périphérique.

I. — LA MASTOCYTOSE MÉDULLAIRE PHYSIOLOGIQUE

L'étude systématique du mastocyte dans la moelle osseuse n'a été faite que par un petit nombre d'auteurs et n'apporte pas de conclusions concordantes.

Michels, en 1938, dans le manuel d'hématologie de Downey déclare simplement que les mastocytes se rencontrent dans la moelle osseuse des mammifères.

Dans l'ensemble, la présence de mastocytes médullaires chez l'homme est considérée comme une rareté : les ouvrages d'hématologie récents les mentionnent brièvement comme des éléments anormaux (Undritz en particulier n'en décrit que dans divers tableaux pathologiques). A cette opinion se rangent Kohr, Fadem, Bremy, Messerschmidt qui ont fait des études assez systématiques de la mastocytose médullaire.

Cependant Moeschlin, Riley, Juhlin et Williams estiment que le mastocyte est un constituant normal de la moelle osseuse et nous partageons leur opinion : en effet, il est assez fréquent — après un examen poussé — de rencontrer sur un frottis médullaire un ou quelques rares mastocytes, même en l'absence de toute pathologie significative et d'un quelconque remaniement médullaire sur le frottis. Par contre, au delà d'une certaine limite, nous considérons l'existence d'une mastocytose notable comme pathologique.

Le problème se pose donc d'apprécier la densité d'une mastocytose et d'établir le seuil différentiel entre le taux normal et pathologique. La numération — comme pour les autres éléments médullaires — est impossible en pratique. Par ailleurs, la répartition très inégale des mastocytes sur les frottis et, dans l'ensemble, la faible participation mastocytaire même pathologique, ne permettent pas, en général, d'en évaluer le pourcentage dans la formule du myélogramme.

En effet, appartenant à la trame réticulo-endothéliale, les mastocytes sont dans la plupart des cas, et toujours dans les « mastocytoses physiologiques », localisés au niveau des îlots de trame fibreuse et lymphoréticulaire, où l'on ne retrouve pas d'éléments hématopoïétiques, si ce n'est altérés et d'identification difficile. Grâce à leur coloration caractéristique, seuls les mastocytes se détachent nettement sur le fond indistinct et sont aisément repérés.

Nous considérons que dans une moelle normale, il est bien possible de rencontrer au maximum quelques rares mastocytes dans ces amas fibreux. Mais dans un étalement de mauvaise qualité, seuls peuvent persister ces îlots de trame entourés d'éléments hématopoïétiques altérés. Dans ce cas, les îlots fibroréticulaires attirent plus l'attention, alors que sur un bon myélogramme, on ne s'y attarde pas en règle générale.

Par contre, nous considérons comme hypermastocytose :

— soit une abondance particulière de mastocytes dans ces amas fibreux, quelle que soit l'apparence du frottis qui les entoure,

— soit la présence de mastocytes arrachés à la trame réticulaire à laquelle ils appartiennent et libres au milieu du tissu hématopoïétique (même en petit nombre).

Nous rejoignons, dans notre observation, celle de Messerschmidt (1954) qui, de plus, fait une évaluation « quantitative », nécessitant

pour lui la confection d'un frottis respectant bien ces îlots plus ou moins volumineux de trame réticulaire :

- o : s'il n'observe pas de mastocytes après 5 minutes d'examen.
- ± : s'il en constate 1 ou 2 après 5 minutes d'examen,
- ++ : si leur présence est décelée assez facilement,
- +++ : s'il en rencontre plusieurs par champ dans les endroits épais.

II. — LA MASTOCYTOSE MÉDULLAIRE DANS LES HÉMOPATHIES

Nous n'avons pas pratiqué de recherche vraiment systématique des mastocytes dans les myélogrammes observés et nous nous sommes contentés de retenir les cas présentant une mastocytose significative, laissant ainsi de côté un nombre appréciable d'examens pour lesquels la mastocytose restait dans les limites « physiologiques » que nous avons définies. Nous avons pu alors, isoler deux types de mastocytoses pathologiques, l'une proliférative, réticulose à mastocytes — les autres réactionnelles ou compensatrices. Nous adoptons volontiers la terminologie de Remy (Vienne, 1961) qui réserve le terme de mastocytoses aux proliférations réactionnelles et celui de réticulose à mastocytes aux proliférations malignes authentiques.

A. — Réticulose à mastocytes.

1. — Observation personnelle.

Il s'agit d'un malade de 69 ans, sans antécédents pathologiques en dehors d'un éthyisme ancien (avec gros foie, mou, connu depuis 10 ans) hospitalisé à Valence, dans la clinique du Docteur Doucet-Bon, en septembre 1958 pour :

- un amaigrissement considérable (34 kg) avec baisse de l'état général, asthénie marquée,
- des troubles du transit avec gastralgies,
- une douleur de l'hypochondre G.
- *A l'examen* : hépatomégalie nette avec gros foie dur, bosselé, irrégulier, splénomégalie importante, dure, déformée avec rebord antérieur crênelé, pas de température, TA.12, Alb : +
- *L'hémogramme* : objective l'anémie à 1 million 5 (hyperchrome) globules blancs et plaquettes sont normaux.
- *Au myélogramme* (vu par le Docteur Morel) : lignées granuleuses et érythroblastique normales. Petite éosinophilie. Mastocytose à 12 %.

Le malade est traité par perfusions de sang, B₁₂ et cortancyl, et acceptant difficilement les soins nécessaires quitte rapidement la clinique. Il n'est réhospitalisé qu'en mars 1959, pour des hémorragies intestinales et un nouvel amaigrissement de 11 kg.

- Pas d'hyperthermie,
- le foie est énorme, scléreux et irrégulier,
- la rate paraît encore augmentée de volume.

Il n'y a pas de ganglions.

— *A l'hémogramme* : l'anémie persiste, normochrome (à 2 millions 700.000) : leucocytose à 32.000 avec 16 % de myélocytes neutrophiles ;

Pas de polynucléaires basophiles ni de mastocytes.

Les plaquettes sont nettement diminuées.

Le malade décède 15 jours plus tard d'une hémorragie intestinale majeure, incoercible (après une évolution globale de 7 mois — et sans que le bilan de coagulation ne mette en évidence d'anticoagulant circulant de type héparinique).

Bilan hématologique.

— *Dans le sang périphérique* :

— Anémie sévère et constante, (hyperchromie transitoire au départ, mais vite normochrome) sans correction satisfaisante sous le traitement, (ne dépassant pas 2.900.000) :

— La leucocytose normale au départ tend à s'accroître régulièrement au cours de l'évolution avec un chiffre de polynucléaires bien conservé et même une polynucléose absolue :

76 % de PN pour 13.600 GB en octobre 1958 ;

59 % de PN pour 35.200 GB en mars 1959.

En même temps qu'apparaît une myélémie nette.

— Les plaquettes, normales au début, diminuent en fin d'évolution parallèlement à la disparition des mégacaryocytes médullaires.

— *La ponction sternale* reflète bien l'envahissement mastocytaire progressif.

Le 16.9.58 : moelle riche, polymorphe avec mégacaryocytes conservés.

myéloblastes	8	proérythroblastes	2
promyélo N.	11	érythro basophiles	8
myélo N.	10	érythro polychromato	2
métamyélo N.	12	érythro orthochrom.	4
P.N.	14	lymphoblastes	1
myélo éosino	2	lymphocytes	4
métamyélo E.	1	monocytes	4
P.E.	2	plasmocytes	3

MASTOCYTES : 12

Le 21.3.59 : nouveau myélogramme, moins riche que le précédent, mais encore dense par endroits, à côté d'îlots fibreux.

myéloblastes	5	myélo éosino	1
Promyélo N.	8	métamyélo E.	2
myélo N.	7	P.E.	3
métamyélo N.	2		
P.N.	3		

PROMASTOCYTES : 8

MASTOCYTES : 61

- Défaut de maturation granuleuse ;
- disparition des érythroblastes et des mégacaryocytes.

La mastocytose est donc très marquée, souvent en amas denses avec des éléments polymorphes que l'on rattache à deux types principaux :

- Les uns étiquetés initialement promastocytes correspondent aux éléments que nous avons décrits plus haut et rattaché au type A d'Hölmgren, paraissant plus jeunes ;
- les autres sont du type adulte, mais rarement typiques.

En effet, dans l'ensemble, sans rencontrer d'anomalies évidentes, signant la malignité, comme on en voit dans les leucoblastoses classiques, nous avons souligné un ensemble de modifications morphologiques par rapport aux mastocytoses réactionnelles.

— Polymorphisme marqué des éléments avec augmentation notable de cellules du type immature et très rares mastocytes « adultes » typiques.

— Diminution dans l'ensemble de la taille générale de la cellule (en moyenne 14μ avec même quelques éléments très petits de l'ordre de 10μ sans artéfact de fixation) portant surtout sur le cytoplasme avec augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique (noyau de 8 à 11μ dans lequel il n'a pas été vu de nucléoles).

— Les granulations sont abondantes dans l'ensemble, mais parfois confluentes en plages métachromatiques mal individualisées.

— Enfin, il y a de très nombreux éléments éclatés avec noyaux nus et un semis de granulations parsemant le frottis.

Le splénogramme a été fait à deux reprises :

- En octobre 1958, la ponction était blanche,
- en mars 1959, il confirme l'envahissement mastocytaire splénique supposé : le frottis est plutôt pauvre, la rate étant fibreuse, avec une dominante essentielle d'éléments mastocytaires (autour de 60 %) de types morphologiques identiques à ceux de la moelle osseuse. Le fond de la préparation est fibro-lympho-réticulaire.

La coloration au bleu de toluidine confirme la nature métachromatique des granulations, sans anomalie tinctorielle par rapport aux mastocytes normaux.

Au myélogramme, comme au splénogramme, il n'a pas été vu de mitoses ; on ne peut non plus retenir comme amitoses, deux images suspectes, la densité des granulations masquant le noyau peut-être unique, ou double, et le tassement cellulaire empêchant une distinction séparative des cellules.

Discussion

Nous classons cette observation dans le cadre des réticuloses à mastocytes, sans dissémination leucosique.

En effet, elle a évolué comme une hémopathie maligne aiguë primitive, sans atteinte cutanée, et localisée essentiellement à la moelle osseuse, à la rate, et certainement au foie : la modification du volume et de la consistance hépatiques évoluant parallèlement à la splénomégalie, nous paraît signer cette atteinte réticulaire même sans biopsie confirmative.

Le sang périphérique n'a jamais montré d'envahissement leucosique et la réaction granuleuse et même myélémique est d'un type observé dans certains cas de réticulose maligne cryptique.

Le diagnostic cytologique repose sur l'envahissement médullaire et splénique constaté par ponction. Les atypies morphologiques des mastocytes rencontrés sont relativement discrètes par rapport à la description de Brinkmann en particulier et Efrati, et il n'a pas été vu de mitoses ni d'amitoses significatives. Mais ceci cadre encore avec un certain type de réticuloses, malignes plus par la prolifération des éléments que par les éléments eux-mêmes. L'on y retrouve de plus deux éléments signalés au travers des quelques observations de réticuloses à mastocytes publiées dans la littérature. D'une part, la fibrose médullaire et splénique, d'autre part, la petite réaction éosinophile restée médullaire pure dans notre observation.

L'absence de radiographies ne nous a pas permis de rechercher l'ostéo-sclérose signalée dans les réticuloses à mastocytes et dans les formes intermédiaires d'urticaire pigmentaire avec lésions osseuses.

Cependant, nous n'avons pas pu faire la preuve d'une symptomatologie ou de manifestations biologiques liées aux troubles métaboliques mastocytaires, hyperhéparinémie et élévation du taux d'histamine, qui pour Rémy et Lennert sont les supports essentiels des manifestations cliniques.

Le bilan de coagulation (temps de thrombine en particulier) était normal.

Mais l'éloignement d'un service spécialisé fait que l'observation reste incomplète et nous semble présenter un intérêt essentiellement cytologique.

2. — Confrontation avec les autres cas de la littérature.

Les premières publications nous montrent une confusion fréquente et ont trait en fait à des myélopathies basophiles.

Il est donc nécessaire de comparer notre cas aux hémopathies réellement mastocytaires.

La première réticulo-leucose à mastocytes — pure, sans relation avec une urticaire pigmentaire — a été publiée par *Efrati et ses collaborateurs en 1957* : elle reste l'observation la plus complète parmi les quelques cas relevés.

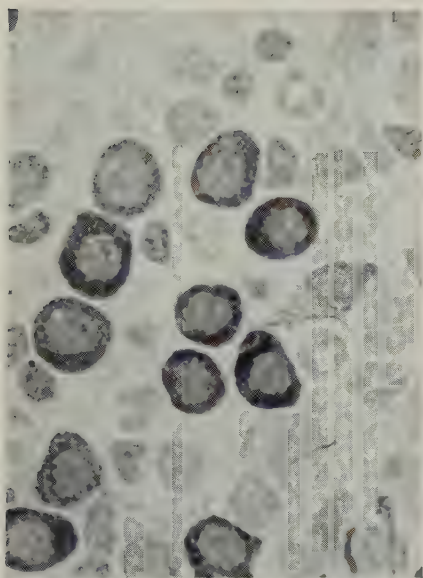
Elle a été étiquetée leucémie à mastocytes bien qu'Efrati relève l'abus de terme, puisqu'il ne s'agit pas d'éléments hématopoïétiques. Mais, la dissémination sanguine, la diffusion — vérifiée par autopsie — à la rate, au foie, aux reins, à l'amygdale, aux ganglions, signent pour lui l'hémopathie maligne systématisée. Il suggère que le point de départ de la prolifération mastocytaire était peut-être plutôt splénique, l'envahissement médullaire n'ayant pas dépassé 26,2 %. De même l'infiltration hépatique ressemble à un état leucémique secondaire, débutant dans les espaces portes. L'évolution clinique et hématologique ressemble à celle d'une leucémie aiguë par sa rapidité (quelques mois) avec une rémission de 7 semaines avec uréthane et cortisone et la disparition progressive des éléments hématopoïétiques normaux entraînant une anémie et une thrombopénie responsables de l'évolution fatale. Par contre, la dissémination de type leucémique a été régulièrement suivie et progressive : de 3.800 à 62.000 globules blancs avec 22 à 76 % de mastocytes qui sont comme dans la moelle et la rate atypiques, « leucoblastiques », avec quelques mitoses.

Enfin Efrati signale une éosinophilie périphérique, médullaire et splénique, une ostéosclérose vertébrale et des ulcérations gastroduodénales.

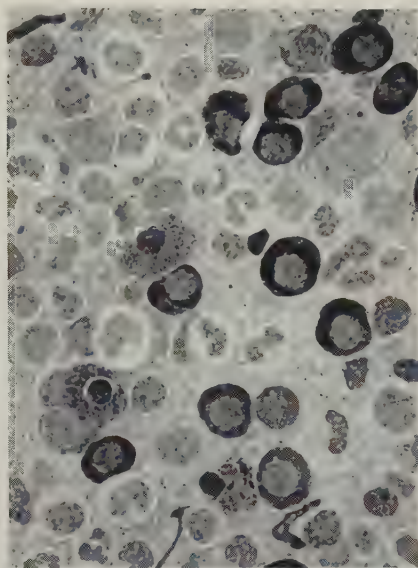
En 1958, Friedmann et ses collaborateurs rapportent aussi un cas de leucémie aiguë mastocytaire, ayant curieusement débuté par une rupture de rate nécessitant une splénectomie. L'évolution est rapide (2 mois 1/2) et se termine par une perforation d'ulcère duodéal entraînant une gastrectomie subtotale qui n'arrêta pas l'évolution. Dans ce cas aussi, la prolifération mastocytaire est très disséminée mais domine dans la moelle osseuse (90 % des éléments avec fréquentes atypies cellulaires et en particulier éléments multinucléés). Dans le sang périphérique anémie et thrombopénie sévères avec leucocytose à dominante mastocytaire. Enfin, il signale un érythème avec prurit accompagnant toute la durée de l'évolution et sans lésions d'urticaire pigmentaire.

En 1959, Brinkmann complète la symptomatologie de ce type d'affection. Au cours d'une mastocytose maligne aiguë à dissémination sanguine et généralisation du même type que les deux précédentes, il signale des manifestations pathologiques rattachées aux trois princi-

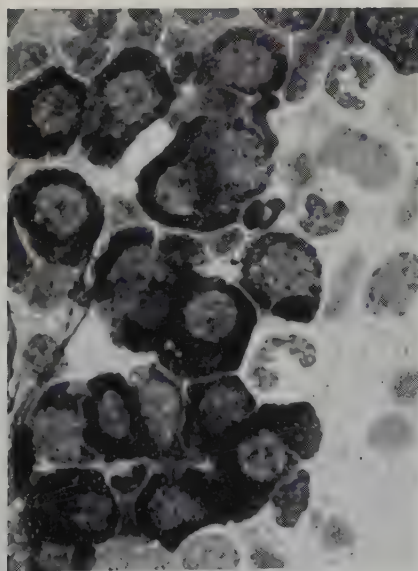
RETICULOSE A MASTOCYTES - MOELLE OSSEUSE



1. Nombreux éléments mastocytaires de types intermédiaires.

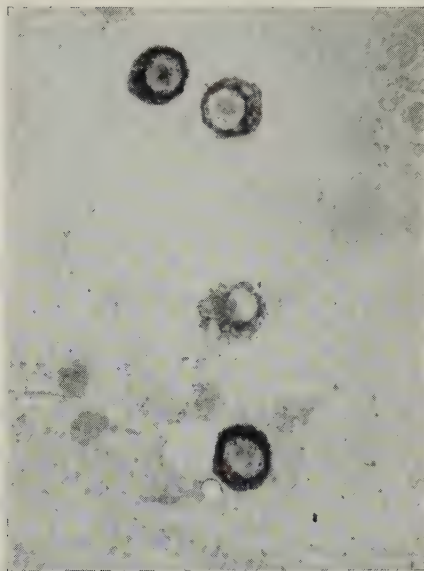


2. Frottis encore polymorphe. Rares mastocytes adultes vrais.

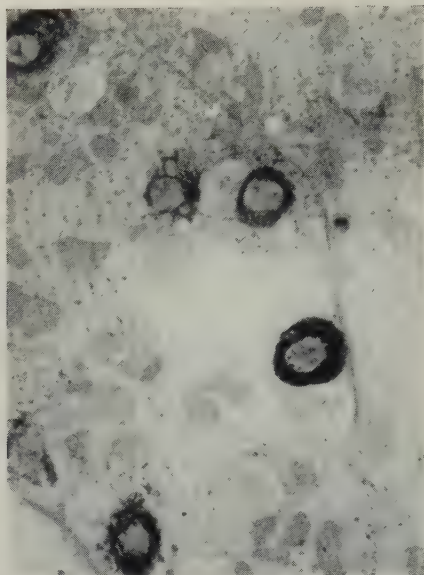


3. Envahissement médullaire net. Amas important de mastocytes avec image probable d'amitose.

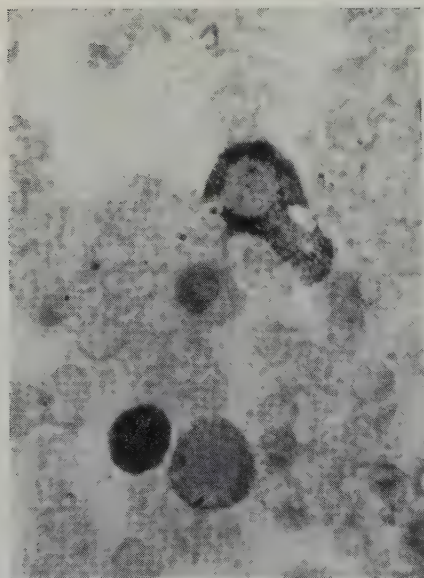
RETICULOSE A MASTOCYTES - PONCTION SPLENIQUE



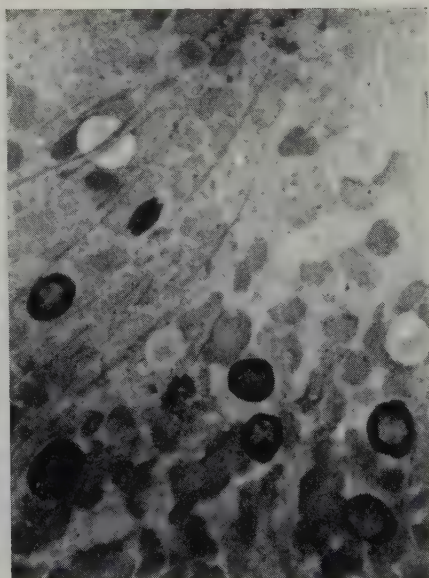
1. Frottis pauvre, mastocytes seuls présents. On distingue là encore deux types nucléaires différents.



2. Même ponction. Eléments éclatés avec granulations parsemant le fond du frottis.



3. Deux mastocytes à différents stades.



4. Fibrose nette. Mastocytes particulièrement petits et abondants.

pales substances actives contenues dans les granulations mastocytaires.

— Histamine : Flush avec chute tensionnelle, tachycardie, hyper-sécrétion gastrique, éosinophilie sanguine et tissulaire, céphalées et élimination urinaire d'histamine de 4 à 5 fois la normale.

— Héparine : retard de la coagulation avec anticoagulant circulant du type héparinique.

— Acide hyaluronique et héparine : responsables de l'ostéosclérose vertébrale.

Enfin, sur le plan cytologique, il décrit de nombreuses anomalies signant la malignité cellulaire, et des mitoses fréquentes et pathologiques, facilement observées par dégranulation des éléments à l'alcool méthylique (modification anarchique de l'insolubilité habituelle de ces granulations).

Lennert et Rémy dans une revue générale clinique au Congrès de Vienne (1961) reprennent l'étude des réticuloses à mastocytes sans dissémination leucosique et insistent en particulier sur :

- L'ostéosclérose qui sera encore précisé par Teichert (1962) ;
- la fibrose ;
- l'éosinophilie (liée à l'histamine) ;
- les modifications lipidiques : hypocholestérolémie, diminution des phospholipides liées à l'héparine ;
- et les manifestations cliniques rendant compte essentiellement de l'hyperhéparinémie et de l'augmentation de l'histamine (choc, migraine).

Enfin, *Gusek* (1961) a fait une étude poussée au microscope électronique des mastocytes pathologiques des réticuloses mastocytaires, qui présentent un substrat un peu particulier et un aspect cellulaire assez anormal, avec appareil de Golgi énorme et formation paranucléaire mal identifiée, semblant rendre compte l'un et l'autre d'une stimulation cellulaire particulièrement importante.

En dermatologie, les publications plus nombreuses posent l'intéressant problème des relations entre urticaire pigmentaire et réticulose à mastocytes : en effet, les observations présentées par Degos, Sagher (insistant sur les lésions osseuses radiologiques dans une urticaire pigmentaire simple), Ellis, Berlin (dissémination hépato-splénique), Asboe-Hansen (association d'une basophilie dans le sang périphérique à la mastocytose médullaire et hépatique), Loewenthal, Reilly, Hissard et coll., décrivent des urticaires pigmentaires avec tous les intermédiaires de généralisation systématisée, depuis les simples lésions osseuses radiologiques jusqu'à la forme extrême de Hissard, Moncourier et Jacquet avec dissémination mastocytaire leucosique dans le sang périphérique. Cet ensemble tend parfois à faire considérer l'urticaire pigmentaire comme une simple manifestation cutanée d'une véritable maladie de système (Asboe-Hansen).

Observations	Diagnostic	Schéma évolutif	Densité Mastocytaire d'après Messerschmidt	Localisation topographique des mastocytes sur le frottis médullaire
APLASIES MEDULLAIRES				
Ba... Ch...		Rapide ment fatale Aplasia au Sedantoïnal Mastocytose parallèle aux aggrava- tions	+ + + +	Disséminés dans moelle déserte. Dans la trame et le tissu hématopoïétique à forte densité lymphoréticulaire.
Du... Ma... enfant		? Evolution rapide (peut-être hémop- athie ?)	+ + + +	Dans les îlots de trame. Dans la trame (seule représentée. Pas de tissu myéloïde).
Ro...		S'installant progressivement au cours de l'évolution	+ +	Dans le tissu hématopoïétique (moelle plutôt riche).
X... X...		? ?	+ + + +	Dans la trame (désertique). Partout, dans une moelle pauvre.
LYMPHOSES				
Al... Ma... Ro... X...		? ? Cryptolymphose ?	+ + + + +	Dans la trame. Dans la trame. Quelques-uns libres. Surtout dans les éléments lymphoïdes hors de la trame. Dans la trame. Quelques-uns libres.
LYMPHO-RETICULOSES				
Fo... Gr... Na... He...		Apparition mast. 2 ans après début, au cours poussée évolutive ? ? Apparition après 1 an d'évolution au cours d'une poussée	+ + + + + + + + +	Dominant dans la trame, mais abondants partout. Partout. Beaucoup dans le tissu lympho réticulaire. Dans la trame et libres. Disséminés en dehors de la trame.
LYMPHO-RETICULOSES Mie de WALDENSTROM				
Ba... Fa... Ja... La...		? ? Mastocytose inchangée dans tableau clinique satisfaisant (Plus d'un an). Evolution 1 an après constatation de la leucémie (voir infériorité)	+ + + + + + + + +	Dans les éléments lympho-réticulo plasmocytaires. Dans tissu hémat. très lympho-réticul. Partout parmi éléments lympho-réticulaires qui dominent le frottis. Pas de trame. Mastocytose marquée dans un frot- tis polymorphe (moins d'éléments lym- pho-réticulaires).

Lo...		Cyclique. Paranéoplas. parallèle à chaque poussée agranulocytaire	++	Disséminée dans le tissu hématopoïétique.
Mo...		De pronostic sévère (exitus 8 jours après)	++	Disséminée dans un tissu hématopoïétique avec arrêt de maturation granuleuse très jeune, myéloblastique.
Co...	ERYTHROMYELOSES	?	+	Dans le tissu hématopoïétique.
Ro...		Evolution rapide fatale Persistence mastocytose pendant brève rémission clinique	++	Disséminée dans le tissu hématopoïétique.
Ba...	MEGALOBLASTOSES non BIERMERIENNES	?	+	Dans le tissu hématopoïétique.
So...		?	++	Id.
Ta...		?	++	Id.
Mi...	CIRRHOSES	?	++	Surtout dans la trame.
Ca...		Ictère cirrhotique	+	Dans le tissu hématopoïétique.
Br...	PARA NEOPLASIQUES (sans envahissement médullaire objectif)	Néo-utérin	+	Dans tissu hématopoïétique.
Mo...		?	+	Id.
Te...		Hodgkin avec anémie hypochrome	++	Disséminés dans le tissu hématopoïétique et la trame.
X...		?	+	Id.
De...	THROMBOPENIES	Evolution fatale en 6 mois avec accroissement progressif de la mastoc. Hémopathie maligne non extériorisée ?	+ à ++	D'abord dans la trame ultérieurement dissémination dans le tissu hématopoïétique.
Br...		?	++	Parfois en amas dans une moelle désertique.
Ca...		Evolution régressive vers guérison	+	Dissémination en dehors de la trame.
Lau...	DIVERS (sans diagnostic)	?	++	Dans la trame. Moelle pauvre.
Lav...		Paranéoplasique ?	++	Dans la trame et disséminés dans une moelle riche.

B. Les Mastocytoses réactionnelles ou compensatrices.

Nous rapportons ici 37 observations cytologiques de mastocytoses médullaires significatives dans des cas pathologiques que nous classons dans le tableau ci-joint.

Le mode de recrutement des prélèvements cytologiques du laboratoire explique le diagnostic souvent purement cytologique sans que l'on puisse obtenir de renseignements sur l'évolution ni sur la place de cette mastocytose en regard de la symptomatologie clinique. Par ailleurs, nous n'avons pas pu faire une étude statistique des cas rencontrés en rapport des autres myélogrammes concernant la même pathologie et sans mastocytose anormale (nous n'en donnerons qu'une impression très approximative).

De l'ensemble des mastocytoses médullaires mentionnées, nous dégagerons les quelques observations suivantes :

— Tout d'abord sur le plan *morphologique*, les éléments rencontrés étaient toujours normaux, abondamment pourvus en granulations, avec très peu de stades d'aspect immature, quelle que soit la pathologie en cause. C'est sur cet ensemble de lames que nous avons basé l'étude cytologique faite plus haut. L'abondance des mastocytes libres et faciles à observer sur certains frottis nous a même permis d'effectuer des mensurations cytoplasmiques et nucléaires sur un grand nombre d'éléments. Les chiffres moyens retrouvés étant sensiblement les mêmes d'un frottis à l'autre ;

— les *mastocytoses* les plus nombreuses ont été observées dans les *proliférations lymphoïdes et lymphoréticulaires* (12 cas) régulièrement répartis en quatre lymphoses, dont une au moins cryptique, splénomégalique — quatre maladies de Waldenström, lympho-réticuloses avec macroglobulinémie — et quatre lympho-réticuloses sans dissémination sanguine. Dans tous ces cas, les mastocytes sont présents au milieu des éléments prolifératifs pathologiques ;

— viennent ensuite les *aplasies médullaires* où les mastocytes prédominent dans la trame fibreuse, particulièrement abondante dans ce type de frottis où elle peut parfois, seule persister : nous n'avons pas rapporté ici les quelques observations cytologiques de moelle désertique avec disparition du tissu hématopoïétique normal et présence de rares amas fibreux où l'on rencontre pratiquement toujours un ou deux mastocytes et qui correspondent à des aplasies particulièrement sévères ;

— nous n'avons que deux observations d'*agranulocytoses*, dont l'une nous paraît particulièrement intéressante : il s'agit d'une forme cyclique d'une agranulocytose paranéoplasique, suivie par plusieurs myélogrammes qui nous ont révélé le parallélisme intime entre les poussées mastocytaires et les poussées agranulocytaires ;

— enfin nous relevons le nombre marqué de cas où la mastocytose accompagne une *pathologie érythroblastique*, soit maligne de type

érythromyélose (2 cas), proportion marquée en regard des très rares observations du service de ce type de pathologie, soit des mégalo blastoses un peu atypiques et toujours non Biermériennes (3 cas) ;

— un dernier point particulièrement remarquable est l'absence très nette de toute participation mastocytaire anormale dans les cas d'hyperplasie des éléments granuleux, bénigne ou maligne ;

— sur le plan *fonctionnel*, nous avons fait pratiquer dans tous nos cas de mastocytose marquée, des bilans de coagulation systématique avec en particulier temps de thrombine, qui n'ont jamais révélé d'anticoagulant circulant de type héparinique.

III. — VALEUR SEMEIOLOGIQUE DE LA MASTOCYTOSE MÉDULLAIRE

L'appartenance du mastocyte au système réticulo-endothélial est admise par tous. C'est à ce titre qu'il peut être rencontré dans le tissu médullaire, même normal, aux côtés des autres éléments du réticulum. C'est aussi pour cela qu'ils sont fréquemment observés dans les frottis de qualité insuffisante où prédominent les éléments fibro-réticulaires arrachés au tissu de soutien. Nous nous appuyons volontiers sur leur observation pour faire un diagnostic différentiel entre un frottis mal fait et un myélogramme aplasique, rendant inutile un autre essai de ponction dans la même zone médullaire, tout au moins : la présence, même de très rares mastocytes, en dehors des îlots fibreux nous faisant évoquer une réaction mastocytaire anormale, donc une pathologie certaine.

Parmi les mastocytoses médullaires pathologiques, nous faisons une place à part aux moelles d'irritation paranéoplasique où la mastocytose fait partie de la stroma-réaction et a la même valeur que celle existant ailleurs dans l'organisme entre le tissu sain et la tumeur (sauf dans les tumeurs parenchymateuses, les mastocytes ne proliférant que dans les tissus capables d'en contenir dans des conditions normales).

Le problème le plus intéressant est celui de *la mastocytose dans les hémopathies*.

L'étude de nos myélogrammes nous fait établir une relation fidèle entre les polynucléaires neutrophiles et la mastocytose, la grande majorité des cas observés correspondant en effet à une déficience des éléments granuleux adultes.

1. — *Il peut s'agir de déficiences granuleuses essentielles.*

a) Soit *agranulocytoses vraies* (dont nous rapportons deux cas).

— L'un concerne une forme hyper-évolutive de l'affection se traduisant cytologiquement par un arrêt de maturation granuleuse au stade myéloblastique, avec mastocytose importante, située en plein tissu hématopoïétique.

— Nous pouvons plus difficilement juger l'autre cas d'agranulocytose à rechutes, presque cyclique, chez une femme porteuse d'un épithélioma de la sphère génitale et où chaque rechûte s'accompagnait d'une mastocytose marquée, disparaissant entre les poussées agranulocytaires. Dans ce cas, en effet le pronostic fut celui de la néoplasie et nous ne pouvons évidemment pas dégager la valeur péjorative de la mastocytose elle-même.

b. — *Soit aplasies médullaires globales* où l'agranulocytose n'est qu'un aspect de la défaillance polyvalente du tissu hématopoïétique. La constatation d'une mastocytose associée à l'hypoplasie ou l'aplasie médullaire, nous paraît avoir une valeur pronostique péjorative. Nous nous rangeons à l'interprétation de Rohr liant la sévérité prévisible de l'évolution aux mastocytes eux-mêmes par l'intermédiaire de l'héparine : celle-ci a indiscutablement un effet d'obstacle sur la multiplication cellulaire et par ailleurs peut induire une fibrose. Cet ensemble peut suffire à empêcher la réversibilité du processus et sa réparation. Brémy expliquerait de plus la prolifération mastocytaire initiale par l'hypothèse d'un stimulus résultant d'une réaction du stroma médullaire de type allergie-anaphylaxie.

2. — *Cette déficience granuleuse peut être aussi secondaire à une prolifération pathologique d'autres éléments* (essentiellement de deux types dans nos observations).

a. *Erythromyéloses* : Nous avons relevé deux cas de réaction mastocytaire à cette hémopathie relativement exceptionnelle : l'un des deux présentait même une mastocytose particulièrement importante, résistant à la thérapeutique et ne disparaissant pas au cours d'une rémission clinique. Son importance nous a posé le problème d'une atteinte maligne de deux types réalisant peut-être une érythro-mastocytomyélose.

Dans ce chapitre nous voudrions insister sur l'aspect particulier de certaines mégalo blastoses atypiques non biernériennes, malheureusement insuffisamment inventoriées dans nos observations. L'absence régulièrement constatée de mastocytose dans les moelles d'anémie de Biermer typique nous conduit à établir un lien entre cette mastocytose et la mauvaise réponse au traitement vitaminique classique. Dans de tels cas, nous proposerions volontiers une valeur péjorative à la présence d'une nette mastocytose qui paraît évoquer la malignité du processus : les mégalo blastoses de ce type sont peut-être des formes chroniques d'érythromyéloses ou bien il pourrait s'agir d'une mégalo blastose pré-leucosique. Par ailleurs Leitner avait déjà souligné la rencontre d'une mastocytose dans une anémie pernicieuse grave avec aplasie médullaire.

b. *Prolifération lymphoïde et lymphoréticulaire*. Nous avons souligné la fréquence avec laquelle nous avons retrouvé une prolifération lymphoïde et lymphoréticulaire en regard des mastocytoses observées

(12/37). D'ailleurs la présence d'une mastocytose souligne le caractère déjà atypique de ces proliférations. Elle existe en effet dans des formes assez particulières d'hémopathie lymphoïdes : formes cryptiques splénomégaliques, lymphoses aleucémiques, maladie de Waldenström, lymphoréticuloses. Et l'on se demande s'il ne s'agit pas en fait, toujours de lympho-réticuloses et si cette constatation ne nous conduirait pas à faire une classification systématique plus poussée des hémopathies lymphoïdes que l'on a trop tendance à grouper sous le vocable unique de leucémie lymphoïde chronique. Elles nous semblent englober en fait beaucoup plus de cas et d'états frontières allant des formes vraiment prolifératives à la réaction de type inflammatoire médullaire, très particulière que souligne Rohr sous le nom de lymphadénose et qui serait une forme de transition entre inflammation médullaire plus ou moins chronique et aplasies.

Dans ces hémopathies lymphoïdes et lymphoréticulaires nous n'avons pas toujours constaté de parallélisme étroit, entre la gravité de l'évolution et la mastocytose. Cela tient probablement au polymorphisme évolutif des hémopathies lymphoïdes qui demandera un recul plus grand pour nous faire une opinion plus précise à ce sujet.

A la limite encore de ces états prolifératifs réticulo-mastocytaires se situe le cas des ostéo-réticulo-myélo-fibroses : la difficulté d'obtention d'un myélogramme satisfaisant, souvent remplacé par une biopsie médullaire avec examen histologique, ne nous a pas permis d'observer l'existence ou non d'une mastocytose. Cependant Lennert, Teichert en particulier ont souligné la part que prend le mastocyte à l'induction de la fibrose et de la spongio-sclérose. Ceci renforce la conviction qu'il s'agirait au départ d'une affection réticulaire (à participation peut-être toujours mastocytaire mais passant inaperçue ?).

3. — Enfin la *prolifération mastocytaire peut devenir anarchique* et évoluer pour son propre compte, en une véritable maladie de système. La mastocytose médullaire alors constatée pouvant s'inscrire dans des tableaux très divers :

— D'urticaire pigmentaire que nous considérons comme une maladie de système avec ses formes parfois exclusivement cutanées sans généralisation (cas bénins), mais aussi à l'extrême sa révélation dans tous les organes contenant du S.R.E ;

— ou de réticulose à mastocytes, maladie très rare, systématisée surtout aux organes hématopoiétiques, sans atteinte cutanée qui évolue dans tous les cas publiés comme une hémopathie aiguë sévère et peut être cryptique, (comme c'est le cas de notre observation), ou même aller jusqu'à la forme majeure très anarchique avec réticulémie mastocytaire.

En conclusion de cette vue d'ensemble sur la mastocytose médullaire, on voit qu'il est difficile à l'heure actuelle de retenir des critères précis

de la présence de cette cellule très spéciale du système réticulo-endothélial.

Cependant, nous pouvons déjà dégager de ce travail que la mastocytose semble avoir souvent une valeur péjorative, en particulier, dirigeant volontiers un état hémopathique vers une fibro-sclérose, donc pouvant aggraver le pronostic d'une atteinte déjà sérieuse par elle-même.

On pourrait donc dire que le mastocyte accompagne volontiers une réaction sévère du système réticulo-endothélial, soit temporaire par le fait même d'une réversibilité, soit définitive et pouvant même évoluer pour son propre compte de façon anarchique, comme cela se voit dans toutes les formes de réticulopathies. Une preuve par la négative de cette impression est donnée par l'absence de mastocytose dans les réactions réticulaires bénignes (réticulites), même récidivantes (tuberculose — B.B.S. — mononucléose infectieuse entre autres).

Nous pensons donc que l'orientation des recherches sur le mastocyte, qui, ces dernières années, s'est intéressée surtout à la fonction de cette cellule, ne doit pas pour autant faire négliger sa présence en tant qu'élément d'un système très important et qui participe hautement à un immense chapitre des hémopathies. Les études encore peu nombreuses sur la mastocytose médullaire doivent aboutir à extérioriser une valeur séméiologique caractérisée de cette mastocytose médullaire, qu'il n'est pas encore possible de dégager comme on peut le faire pour les cellules hématopoïétiques.

CONCLUSIONS

Nous rapportons dans ce travail l'étude des mastocytes dans la moelle osseuse.

1. — *Leur observation cytologique* nous a conduit à la différenciation morphologique formelle entre le mastocyte et les éléments de la lignée granuleuse basophile.

— Il n'existe pas de cellules intermédiaires permettant d'identifier une vraie lignée évolutive marquant la filiation cellulaire avec les éléments indifférenciés du système réticulo-endothélial.

2. — Le Mastocyte donne une impression de cellule fonctionnelle précise. N'apportant aucune contribution personnelle à ce sujet, nous avons fait la revue générale des très nombreux *travaux cyto-chimiques* s'y référant pour dégager les modalités de présence dans les granulations mastocytaires d'héparine, acide hyaluronique et histamine essentiellement, et rapporter les hypothèses qu'elles suggèrent sur la physiologie mastocytaire. Nous rappelons brièvement que la différenciation entre mastocytes et polynucléaires basophiles vue plus haut ne se retrouve pas aussi formellement sur le plan fonctionnel.

3. — Nous nous sommes intéressé de plus près au *Mastocyte en tant que cellule de la moelle osseuse*, en essayant de dégager la valeur seméiologique s'attachant à sa présence dans un frottis de myélogramme.

a) Le mastocyte fait partie du système réticulo-endothélial et comme tel peut être rencontré dans la moelle normale mais alors toujours en nombre restreint et dans les îlots de la trame.

b) Nous considérons qu'il y a mastocytose pathologique quand on rencontre des mastocytes libres dans le tissu hématopoïétique ou que ce nombre est augmenté dans les îlots réticulaires de la trame. Mais la constatation d'une mastocytose médullaire suffisamment élevée pour être significative est une chose rare et nous n'en rapportons que 38 Observations sur plus de 2.000 Myélogrammes examinés dans le même temps (37 Mastocytoses réactionnelles, 1 proliférative, réticulose à mastocytes).

— Cette Mastocytose médullaire pathologique peut exister dans des moelles d'irritation paranéoplasique où elle participe à la stroma-réaction du S.R.E.

— Dans les hémopathies, elle nous a paru liée essentiellement à deux ordres de faits :

Hypoplasie ou aplasie du tissu hématopoïétique, limitée à un type d'éléments cellulaires comme dans les agranulocytoses, ou globale portant sur toutes les lignées. Dans ces derniers cas, la constatation d'une Mastocytose apporte toujours une note péjorative au pronostic :

Dans les *hémopathies lymphoïdes*, où elle souligne toujours des formes un peu particulières de l'affection : forme cryptique spléno-mégaly des lymphoses, maladie de Waldenström, Lympho-réticulose.

— Dans la pathologie erythroblastique, nos observations nous ont fait relever la fréquence particulière d'une mastocytose dans les rares érythro-myéloses, son absence dans les moelles d'anémie de Biermer et sa valeur peut être péjorative dans les mégaloblastoses atypiques résistant au traitement vitaminique classique.

— Enfin cette prolifération mastocytaire peut être anarchique et systématisée et nous rapportons ici une observation personnelle de *Réticulose à Mastocytes* évoluant comme une hémopathie maligne aiguë cryptique avec envahissement médullaire et splénique. Nous la confrontons aux rares observations de la littérature de Réticulose à Mastocytes, cryptique ou avec réticulémie mastocytaire.

Le nombre des cas rapporté est petit pour conclure formellement, mais au terme de ce travail il nous apparaît que, dans l'ensemble, le Mastocyte accompagne volontiers une réaction sévère du système réticulo-endothélial, rarement temporaire et réversible, plus souvent définitive, et pouvant même évoluer de façon anarchique comme cela se voit dans toutes les Réticulopathies.

Par rapport aux autres types de réaction du S.R.E., la note pronostique péjorative attachée souvent à la mastocytose médullaire est peut être due au fait qu'elle dirige volontiers un état hémopathique vers une fibro-sclérose, pouvant donc aggraver le pronostic d'une atteinte déjà sérieuse par elle-même.

Vu, le Doyen
HERMANN

Le président de la thèse
P^r P. CROIZAT

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 19 juin 1963
Le Recteur,
LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. AGOSTINI (1947), *La mastocytose cutanée est-elle une réticulo-histiocytose?* Il dermosifilografo, 7-8.
2. ALFEJEWS S. (1924), *Die embryonale histogenese der zellformen des lockeren Bindegewebes der saügetiere.* Folia haemat., 30 111-116.
3. ALLEN A. M. (1961), *Mitosis in mastcells of a rat.* The anat. record., 139 n° 1 13-21.
4. ANGELI G. (1956), *Biochimica dell'eparina.* Rec. Progr. medicina, 20 117.
5. ANGELI G., TEDESCHI G., CAVAZZUTTI F. (1955), *Sulle varazioni del Tasso dei leucociti basofili del sangue periferico dopo somministrazione di heparina.* Minerva medica, 46 752.
6. ANGELI G., TEDESCHI G., CAVAZZUTTI F. (1955), *Studio sul comportamento dei basofili ematici in soggetti di eta avanzata.* Acta gerontologica, V n° 1.
7. ARVY L. (1950), *Du nombre des labrocytes chez le rat albinos après administration de thiourée.* Experientia, Bâle, 6 23-24.
8. ARVY L. (1955), *Les labrocytes (Mastzellen).* Rev. Hémat., 10 55-94.
9. ARVY L., (1961), *Les variations expérimentales et physiopathologiques des labrocytes.* Proceedings of the 8th Congress of the European Society of heamatology, n° 86 a, Vienna.
10. ASBOE-HANSEN G. (1953), *Urticaria pigmentaria with bone lesions.* Acta Derm. vener., 33 6, 471-475.
11. ASBOE-HANSEN G. (1954), *The mast cell.* International review of cytology (N. Y.), vol. 3 399-435.
12. ASBOE-HANSEN G. and KAALUND-JORGENSEN O. (1956), *Systemic mast cell disease involving skin, Liver, bone marrow and blood, associated With disseminated xanthomata.* Acta Haemat., 16, 273.
13. ASBOE-HANSEN G., WEGELIUS O. (1956), *Serotonine and connective tissue.* Nature, 178 262.
14. ASBOE-HANSEN G. (1957), *On the structure and functions of mast cells, in Connective Tissue, Ch. Thomas Springfield, 111, p. 12-26.*
15. ASTALDI G., RONDANELLI E. G., BERNARDELLI E. (1953), *Recherches cytochimiques sur la moelle osseuse et le sang d'une leucémie à basophiles.* Revue hémat., 8 2-105.
16. BAECKELAND E. (1950), *Influence d'implants sanguins et fibrineux sur le nombre des mastocytes et tactisme de ces cellules.* Compte rendu Soc. biol., 144 1005-1007.
17. BAECKELAND E. (1962), *Modifications morphologiques des mastocytes en rapport avec les processus de coagulation.* Compte rendu Soc. biol., 156 3, 525-528.
18. BALI T. (1949), *Mast cells in neoplasms.* Cancer research., 9 9-553.
19. BALI T., FURTH J. (1949), *A transplantable splenic tumor rich in mast cells: observations on mastcells in varied neoplasms.* Am. J. of path., 25 4, 605-625.
20. BARTOLI G. (1955), *Observations et considérations sur les mastzellen.* Rivista di anatomia pathologica di oncologia (Padoue), n° 10, p. 355-421.

21. BATTEZZATTI M. (1951), *Sur la présence de mastzellen dans la paroi des artères et dans la moelle osseuse dans les Thromboangéites*. Presse Méd., 59 1268.
22. BEARE M. (1958), *Urticaria pigmentosa and allied diseases*. Brit. J. Dermat., 70 418-425.
23. BENDITT E. P., WONG R. C., ARASE M. et ROEPER E. (1955), *5 hydroxy-tryptamine in mast cells*. Proc. Soc. exp. biol. med., 90 303-304.
24. BENDITT E. P. (1958), *Morphology-chemistry and function of mast cells*. Am. N. York. Acad. Sc., 73 204-211.
25. BENSLEY S. H. (1952), *On the origin of mast cells*. Anat. rec., 112 390.
26. BERLIN Ch. (1955), *Urticaria pigmentosa as a systemic disease*. Arch. dermat. syphil., 71 703.
27. BERTELOTTO L. (1943), *L'urticaria pigmentosa con reticulo endotiosi sistemica ad orientamento monomorpho.*. Giova. Ital. Dermat. Sif., 88 698-717.
28. BESSIS M. (1954), *Traité de cytologie sanguine*. Masson éd., Paris, p. 501-505.
29. BIGART M. (1902), *Cirrhose de Hanot et leucémie à mastzellen*. Compte rendu Soc. biol., 54 1529.
30. BLOOM F. (1942), *Spontaneous solitary and multiple mast cell tumors (mastocytoma) in dogs*. Arch. Path., 33 661-676.
31. BLOOM F. (1952), *Effect of cortisone on mast cells tumors (mastocytoma) of the dog*. Proc. Soc. exper. biol. med., 79 65.
32. BLOOM G., FRIBERG U., LARSSON B., ABERG B. (1955), *Morphology of tissue mast cells in dog mastocytoma and clinical chemistry of these tumors*. Acta path. microb. scand., 37 163-66.
33. BLOOM G., FRIBERG U., LARSSON B. (1956), *Some observations on the fine structure of mast cells tumors (mastocytoma)*. Nordisk veterinaer medicine, 8 43-55.
34. BOLGERT, LE SOURD (1950), *Urticaire pigmentaire avec altérations hématologiques discrètes*. Bull. Soc. franç. derm. syph., 57, 341.
35. BONDET, BOURGEOIS (1950), *Urticaire pigmentaire, tardives modifications sanguines*. Bull. Soc. franç. derm. syph., 57 255.
36. BONOMI (1951), *Su di un metodo per mettere in evidenza le mastcellule nei tessuti*. Boll. del Soc. ital. di biol. sped., 78 27, 1282-83.
37. BOSEILA A. W. A. (1959), *The normal count of basophil leucocytes in human blood*. Acta med. scandinav., 163 525.
38. BOSEILA A. W. A. (1959), *The basophil leucocyte and its relation-ship to the tissue mast cell*. Munksgaard, Copenhagen.
39. BRAUNSTEINER H., THUMB N. (1962), *Mastocytes basophiles et libération d'héparine*. Lipoproteidlipase Symposium Wien., p. 9-15.
40. BREMY P. (1950), *Die gewebsmastzellen in menschlichen knochenmark*. G. Thieme, Stuttgart, 1-78.
41. BRINKMANN E. (1959), *Mastzellen réticulose (Gewebsbasophilom) mit histaminbedingtem flush und übergang in gewebsbasophilen leukemia*. Schw. Med. Wsch., 89 1046.
42. BRODERSEN (1928), *Die zellen des Unterhautbindegewebe der Weissen mans*. Z. Mikr. anat. Forsch., 14 60-72.
43. BRODEUR P. and GARANER L. (1956), *Urticaria pigmentosa as a problem in diagnosis, report of two cases one of With systemic involvement*. New Eng. Journ. Med., 254 1165.
44. BROGREN N., DUNNER H., HAMRIN B., PERNOW B., THEANDER G. und WALDENSTROM J. (1959), *Acta Med. Scand.*, 163 223.
45. BUJARD E. (1930), *Une coloration strictement élektive des granulations basophiles de mastocytes*. Bull. hist. anat. phys. et Path., 7 264-69.

46. BURKL (1952), *Über Mastzellen und ihre aufgaben*. Wiener Klinische Wochenschrift, 62 23 411-15.
47. BURTON Alex. L. (1960), *The Fate of normal mast cells studied in tissue culture by means of time lapse cinephotomicrography*. Anat. Rec. 136, n° 3, 407-412.
48. CALNAN C. D. (1953), *Urticaria pigmentosa with bone lesions: 2 cases*. Proc. Roy. Soc. Medecine, 46 544.
49. CAMPAGNI, BENASSI (1950), *Di alcune proprieta istochemiche dei granuli delle mastzellen*. Boll. della Societa italiana di biol. sperimentale, XXVI 231.
50. CAMPANI M. (1951), *Function of mast cells*. Lancet I, 260-802.
51. CARVAHLO C. M. (1923), *Sur la labrocytose (mastzellose) chez les individus soumis au traitement antirabique*. Compte rendu Soc. biol., 87 701.
52. CAZAL P. (1954), *Mastocytose médullaire et aplasie*. Congrès international d'hématologie, Paris.
53. CAZAL P. (1942), *Mastocytes, Mastocytoses, histamine et héparine*. Montpellier médical, 152-155.
54. CAZAL P. (1946), *La réticulose histiomonocytaire*. Masson éd., Paris.
55. CAZAL P. (1955), *La Mastocytose ganglionnaire*. Le sang, 26, p. 585.
56. CHARPY, STAHL (1952), *Mastocytose dermique provoqué par l'injection locale de cortisone*. Bull. derm. syph., 2 211.
57. CHEVALLIER P. et MARINONE G. (1947), *Sur un cas de leucémie myéloïde à basophiles*. Le sang, 18, p. 401-404.
58. CHEVALLIER P. et MARINONE G. (1948), *Leucémie à basocytes*. Le sang, 19, p. 193.
59. CHEVALLIER P. et MARINONE G. (1951), *L.A. à basoblastes*. Le sang, 22, p. 374.
60. CHIMI (1931), *Contribution à l'étude de l'urticaire pigmentaire (à propos d'un cas à forme tumorale)*. Thèse Lyon, 25.
61. CLYMAN S., REINCH (1952), *Urticaria pigmentosa with bone's lesions (a summary of 8 cases)*. J. of investig. derm., 19 179.
62. CODE C. F. (1952), *Histamine in blood*. Physiol Rev., 32 47-65.
63. CODE C. F., MITCHELL R. G. (1957), *Histamine, eosinophils and basophils in blood*. J. Physiol. (London), 136 449-68.
64. COMPTON A. S. (1952), *A cytochemical and cytological study of the connective tissue mast. cell*. Amer. J. Anat., 91 301-23.
65. COURVOISIER B., MICHAUD G. (1951), *Réticulofibrose et dysprotidémie*. Sem. hôp. Paris, 27, n° 96.
66. CRAMER W., SIMPSON W. L. (1944), *Mast cells in experimental skin carcinogenesis*. Cancer res., 4 606-616.
67. DALCQ, MASSART A. (1952), *Aspects physicochimiques de la métachromasie in vivo au bleu de toluidine*. Compt. rend. Soc. biol., 146 17-18.
68. DEGOS R., LORTAT-JACOB E., MALLARME J., SAUVAN R. (1951), *Réticulose à mastocytes*. Bull. soc. fran. Derm. et syph., 58 435.
69. DEGOS R., LORTAT-JACOB E., HEWITT J., OSSIPOWSKI B. (1952), *Réticulose à Mastocytes — Forme cutanée diffuse*. Bull. soc. fran. derm. et syph., 59 247.
70. DEGOS R. (1953), *Urticaire pigmentaire*. Dermatol., 110.
71. DEGOS R., COTTENOT (1953), *Physiologie du mastocyte tissulaire, rôle de la surrénale sur le stockage mastocytaire*. Bull. soc. fran. derm. et syph., 60 228.
72. DEGOS R., DELORT J., OSSIPOWSKI B. (1953), *Réticulose à mastocytes (A propos de deux cas nouveaux)*. Bull. soc. fran. derm. et syph., 60 156.
73. DEGOS M. R. (1956), *Les Mastocytoses*. Bull. mens. soc. méd. hôp. Paris, 72 111.
74. DEGOS R. (1963), *Urticaire pigmentaire et mastocytoses*. Rev. Praticien XIII N° 6, p. 601-616.

75. DELAUNAY (A.) (1951). *Etat actuel de nos connaissances sur la structure physico-chim. et la physiologie du tissu conjonctif, lieu d'action des hyaluronidases et des collagénoses*. Soc. fran. therap. pharm. 1951.
76. DI GUGLIELMO G. (1925), *Emoistioblasti in orientamento granulocitico basofilo (mastleucociti istoidi in circolo)*. Haematologica, 6 74.
77. DI GUGLIELMO G. (1956), *La malattia osteomielsclerotica*. Progresso med., 12, p. 353.
78. DOAN C. A., REINHART H. L. (1941), *The basophil granulocyt. basophilcytosis, and myeloid leukemia, basophil and « mixed granules » types; an experimental clinical and pathological study, with a report of a new syndrome*. Amer. j. clin. Path., 11 1-33.
79. DOWNEY H. (1911), *Die entstehung von mastzellen aus lymphocyten und plasmazellen*. Werh. Deutsch anat. gellesch, 25 74.
80. DOWNEY H. (1914), *Heteroplastic develop. of eosinophiles leucocytes and of hematogenous mast cells in bone marrow of guinea pig*. Anat. Rev., 8 135-137.
81. DRENNAN J.-M. (1951), *The mast cells in urticaria pigmentosa*. J. Path. et Bact., 62 513-520.
82. DRENNAN J.-M. (1951), *Investigation in a case of urticaria pigmentosa*. Brit. J. of. Dem., 63 7.
83. DRENNAN J.-M., BEARE J.-M. (1954), *Solitary mast-cell naevus*. J. Path. et Bact., 68 345-356.
84. DUNN T. B., POTTER M. (1957), *A transplantable mast cell. neoplasm in the mouse*. J. Nat. cancer inst., 18 587-601.
85. DUPERRAT B., SABLET (1952), *Mastocytose xanthelasmaïde*. Bull. soc. fran. derm. syph., 59 250.
86. EFRATI P. E., KLAJMAN A., SPITZ H. (1957), *Mast cell leukaemia ? Malignant mastocytosis with leukaemic manifestations*. Blood, 12 869-882.
87. EHRLICH W. E. (1953), *Histamine in mastcells*. Science, 18 603.
88. EHRLICH W. E. (1949), *The functional significance of various leukocytes in inflammation*. J. Mt Sanaï hosp., 15 337.
89. EHRLICH P. (1877), *Beitrage zur kenntnis der anilinfarungen und ihrer verwendung in der mikroskopischen technik*. Arch. f. mikr. Anat., 13 263.
90. EHRLICH P. (1879), *Beitrage zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen leukocyten*. Arch. Anat. Physiol., 3 166-69.
91. EHRLICH P., LAZARUS A. (1898), *Die Anamie vol. I. Normale und pathologische histologie des blutes wien Hölder*. (Revised and republished 1909).
92. ELLIS J. (1949), *Urticaria Pigmentosa. A report of a case with autopsy*. Arch. of Path., 48-5 426-435.
93. ENDE N. and CHERNISSE (1958), *Splenic mastocytosis*. Blood 13, p. 361.
94. FADEM R. S. (1951), *Tissue mast cells in human bone marrow*. Blood, 6 614-630.
95. FARRERAS-VALENTI, P. ROZMAN C. (1958), *Anemia aplastica con mastocitosis medular y alteraciones óseas: forma anatomo-clinica limitada de reticulosis mastocitaria idiopatica*. Rev. clin. españ., 68 89-60.
96. FAVRE-GILLY (1951), *L'Héparine, ses propriétés et leur applications, son rôle en thérapeutique*. Vigot Frères.
97. FAWCETT D. W. (1955), *An experimental study of mast cell degranulation and regeneration*. Mass. Anat. Rec., 121 29-51.
98. FELDBERG W., SMITH A. N. (1953). J. Physiol. (Lond.), 122 62.
99. FERNEX Michel (1960), *Contribution à l'étude physio-pathologique des mastocytes dans le myocarde*. Actual. cardiol. angeiol. int., 9 (N° 4) 269-276.

100. FERRATA A., STORTI E. (1958), *La malattie del sangue*, 2^e edizione, Vallardi ed. Milano. Vol. I, p. 51-53 (P. Baso), p. 124-128 (Mast.). Vol. II patho: p. 2251 (Waldenström), p. 1898 (aplasie médull.).
101. FERRATA A., GOLINELLI A., *Sui globuli bianchi con granulaz.* Basofile, nota preliminare, fol. clin. chim. e micro 2, fasc. 5 (cité par MICHELS, 1938).
102. FREDRICKS R. E., MOLONEY W. C. (1959), *The basophilic granulocyte*. Blood, 14 571-83.
103. FRIBERG, GRAF, ABERG (1951), *On the histochemistry of the mastcells*. Acta path. et Microb. Scandina., 29-2 197-201.
104. FRICK (1950), *Zur physiopathologie der mastzellen. heparinspeicherung und ausschüttung*. Acta haem., 4-2 97-109.
105. FRIEDMAN B. I., WILL J.-J., FREIDMAN D. G., BRAUNSTEIN H. (1958), *Tissue mast cells leukaemia*. Blood 13 70-78.
106. FRIEDRICKS (1959), *Basophil leucocyte*. Blood. 14, p. 571-83.
107. GASSER C. (1950), J. Suisse méd., 80, p. 1097. (Cité par UNDRITZ, 1954).
108. GATE J., TERRIER H., PRUNIERAS M. (1953), *Tumeur à mastocytes chez un enfant de un mois et demi*. Soc. fran. derm. syph. Réunion de Lyon, 27 nov. 1953.
109. GIANNICO, MARROZA (1950), *Les modifications des héparinocytes par le dicoumarol*. Cl. nuova 5 169-72.
110. GILLMAN T. (1958), *Mast cell increases after calciferol intoxication and in experimental odoratism*. Acta haemat. (Basel) 19 179-186.
111. GRACIANSKY P., PARAF A. (1949), *Les hématochromies*. Masson éd. Paris.
112. GRAHAM H. T., LOWRY O. H., WAHL N., PRIEBAT M. K. (1955), *Mast cells as sources of tissue histamine*. J. Exp. Méd., 102 307-317.
113. GROSSFELD H., MEYER K., GOODMAN G. (1955), *Differenciation of fibroblasts in tissue culture, as determined by mucopolysacch. production*. Proc. Soc. exp. biol. (N. Y.) 88 31-35.
114. GRUPPER et DE BRUX (1952), *Urticaire pigmentaire. Quelques acquisitions récentes*. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 59, 363.
115. GUSEK W. (1961), *Electronenoptische Beobachtungen an mastzellen des menschen bei mastzellen retikulose*. Proceedings of the 8th congress of the European society of haematology n° I-89, Vienna.
116. HAMILTON TR., SYVERTON J. T. (1950), *Tissue mast cells with Anitschkow nuclei : investigations into cytologic bases of rheumatic process*. Amer. j. Path., 26 705-706.
117. HEAD K. W. (1958), *Cutaneous mast cell tumours in the dog cat. and Ox*. Brit. j. dermat., 70 389-408.
118. HIBBS R. G., PHILIPPS J. H., BURCH G. E. (1960), *Electron microscopy of human tissue mast. cells*. J.A.M.A., 174 508.
119. HISSARD, MONCOURIER, JACQUET (1950), *Une nouvelle aff. hématolog., la mastocytose*. Compte rendu Acad. Sc. 231-253/55.
120. HISSARD, MONCOURIER, JACQUET (1950). *A propos d'un cas de mastocytose — origine et évolution des mastocytes*. Réf. in Press. Méd. 1362.
121. HISSARD, MONCOURIER, JACQUET (1951), *Sur la formation des mastocytes et l'origine de l'héparine*. Ac. Nat. Méd., juillet 1951.
122. HISSARD, MONCOURIER, JACQUET (1951), *Etude d'une nouvelle hématochromie : la mastocytose*. Presse méd. 59-82, 1765.
123. HISSARD, MONCOURIER, JACQUET (1951), *Etude d'un cas de mastocytose*. Ann. de Méd., 52-6-583.
124. HJELMANN G. (1954). Soc. Sc. Fenn. Comm. Biol., XV, 2-4 (cité par SUNDBERG).
125. HOEPKE H., WESTENHOEFFER O. (1935), *Neue beobachtungen an mastzellen*. Vehr. nat. med. ver Heidelberg, 18 89-104.

126. HOLMGREN and WOHLFAHRT (1947), *Mast cells in experimental rat sarcomas*. Cancer Res., 7 686-691.
127. HOLMGREN H. (1946), *Beitrag zur frage den genese der Ehrlichen Mastzellen*. Acta Anat., 2 40-56.
128. HOLMGREN H. et WILANDER O. (1937), *Beitrag zur kenntnis der chemie und funktion der Ehrlichen mastzellen*. Zetschr. Mikr. Anat. Forsch., 42 242-278.
129. HUDELLO-CAILLIAUL (1928), *Le tissu réticulo-endoth. à l'état NI et patho. à propos d'un cas d'urticaire pigmentaire*. Ann. Derm. Syph., 1-3, 9 145.
130. HUNT T. E. and HUNT E. A. (1957), *Mitotic activity of mast cells*. Proc. Soc. Exp. biol. med., 94 166-169.
131. JANES J. et MAC DONALD J. R. (1948), *Mast cells their distribution in various human tissues*. A. M. A. Arch. Path., 45 622-634.
132. JOACHIM G. (1906), *Über Mastzellen leukäemia*. Deutsch. Arch. Klin. Med., 87 437-455.
133. JOLLY M. J. (1900), *Clasmastocytes et mastzellen*. Compte rendu Soc., Biol., 52 609-64.
134. JOLLY J. (1923), *Traité technique d'hématologie*. Maloine éd., Paris.
135. JUHLIN L. (1963), *Basophil leukocyte differential in blood and bone marrow*. Acta haemat., 29 89-95.
136. JUHLIN L., SHELLEY W. B. (1961), *Role of mast cells and Basophil in cold urticaria with associated systemic reactions*. J. of Am. Med. Ass., 177 371-377.
137. JULÉN C., SNELLMAN O., SYLVÉN B. (1949), *Cytological and fractionation studies on the cytoplasmic constituents of tissue mast cells*. Acta physiol. scand., 196 289-305.
138. KABELITZ (1949), *The morphology and significance of the tissue mast cells in the sternal puncture*. Deutsch. Arch. J. Klin Med. Munich, 194 4-5, 499-512.
139. KELLER R. (1957), *Tissue mast cells in anaphylactic shock and anaphylactoid reactions*. Int. arch. allergy, 11 328-341.
140. KELLER R. (1958), *Zur Bindung von histamin und serotonin in den mastzellen*. Arzneimittel Forsch., 8 390-394.
141. LAGUNOFF D., PHILLIPS M., BENDITT E. P. (1961), *The histochemical demonstration of histamine in mast cells*. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry. Vol. 9, n° 5, p. 534-541.
142. LECOMTE J., BAECKELAND E. (1953), *Les mastocytes hépatiques du chien au cours du choc peptonique*. Acta haemat. 10 165-173.
143. LEHNER J. (1924), *Das mastzellen-problem und die metachromasie fräge*. Ergebn. Anat. Entwickl Forsch., 3 409-499.
144. LEITAO A., TRINCAO R. (1952), *Observa çao chimica e anatomo patologia dum caso de urticaria pigmentar ou doença de Nettleship*. Trab. Soc. Port. Derm. Ven., 2 55.
145. LEITNER S. J. (1949), *Bone marrow biopsy haematology in the light of sternal puncture*. Ed. Britton 5, Neumark. Grune et Stratton, N. Y.
146. LENNERT K., VON KOSTER R., MARTIN HELMUT (1956), *Über die mastzellen Leukämie*. Acta haematol., 16 255-272.
147. LENNERT K. (1961), *Zur Mastzellen pathologie*. Proceedings of the 8th congress of the European Society of haematology, n° 1, 87, Vienna.
148. LEVADITI C. (1902), *Contribution à l'étude des Mastzellen et de la mastzellen leucocytose*. Thèse Paris.
149. LISSIA (1960), *Reticulosis mastocitaria maligna*. Minerva-Dermatologica, 35 232.
150. LOEWENTHAL M., SCHEN R. J., BERLIN C., WECHSLERL (1957), *Urticaria pigmentosa with systemic mast cell. disease*. A. M. A. Arch. dermat., 75, 512-6.

151. MALLARMÉ J. (1955), *Adenogramme des sarcomes ganglionnaires*. Le Sang, 26, p. 566.
152. MARINONE G. (1947), *Sur la solubilité des granulations de mastzellen dans les leucémies myéloïdes*. Le Sang, 18 p. 405-407.
153. MARSHALL J., WALKER J., LURIC H., HANSEN J., NACKENSIE D. (1957), *Solitary mastocytoma and the mastocytosis. A discussion of the mastocytosis and a report of two cases of solitary mastocytoma showing an unusual phenomenon of generalized flushing*. S. Afr. Med., p. 31 867-876.
154. MAUPIN B. (1960), *La sérotonine. Dosage. Métabolisme. Pharmacologie. Quelques aspects biologiques*. Biologie Médicale, XLIX, p. 75-164.
155. MAXIMOW A. (1910), *Die embryonale histogenese des knochenmarks der saugetieve; entestehung der mastzellen*. Arch. Mikr. Anat., 76 63-69.
156. MAXIMOW A. (1924), *Relation of blood cells to connective tissue and endothelium*. Physical. Rev., 4 533-563.
157. MAXIMOW A. A. and BLOOM F. (1954), *Text book of histology*. Sannnders, Philadelphia, 6^e éd.
158. MENEGHINI C. L. (1950), *Nuovi orientamenti sul problema patogenetico dell'urticaria pigmentosa*. Giorn. di derm. e sifilogr., p. 91-93.
159. MENEGHINI P. (1951), *Sulla presenza di mast cellule nel midollo osseo*. Minerva Medica, 42 11 223-230.
160. MENEGHINI P. (1949), *Urticaire pigmentaire et héparine. Etude pathogénique*. Presse Méd., 72 1060.
161. MESSERSCHMIDT J. (1954), *Fréquence des mastzellen dans les frottis de moelle osseuse chez l'homme*. Rev. hémat., 9, n° 2, 189-197.
162. MICHAELIS L. (1902), *Über Mastzellen*. München med. Wochenschnift, 49 225.
163. MICHAELIS L. (1944), *Theory of metachromatic staining*. Biol. Bull., 87 155.
164. MICHEL P. J., MOREL P. et CREYSSSEL R. (1956), *Urticaire pigmentaire généralisé avec mastocytose médullaire temporaire. Evolution vers une réticulose mastocytaire maligne*. IX^e congrès Assoc. dermat. syphil. de langue française, Lausanne, 1-3 juin.
165. MICHEL N. A. (1938), *The mast cells*. Downey's Handbook of hematology, 231, p. 295-296, 344-347.
166. MOESCHLIN S. (1942). *Folia haemat.*, 65 181.
167. MONTAGNA et NOBACK (1948), *Localiz. of lipids and other chemical substances in the mast cells of man and laboratory mammals*. Anatomical Record, 100 4 534-545.
168. MOREL P. (1956), *La cytologie de la moelle osseuse*. Lyon, Lama éd.
169. MULLIGAN (1948), *Neoplastic diseases of dogs mastcells sarcoma*. Arch. of Path., 46 5 474-92.
170. NAGAYO M. (1928), *Studien über die Gewebmastzellen*. Zbl. allg. Path. path.-anat., 43 289-293.
171. NAKAJIMA Y. (1928), *Studien über Gewebmastzellen*. Trans. jap. Path. soc., 18 150-156.
172. NICKEL W. R. (1957), *Urticaria pigmentosa mastocytosis : a consideration of various manifestations*. A. M. A. Arch. Dermatol., 76 476-498.
173. OLIVER J., BLOOM F., MANGIERI (1947), *On the origin of heparin. An examination of the heparin content and the specific cytoplasmic particles of neoplastic mast cells*. Exp. Med., 86, 107-116.
174. ONO S., ZOMPETTI L., HAGEN P., FURTH J. (1959), *Relation of mastocytoma to mast cell Leukemia, and of heparin histamin and serotonin to mast cells*. Blood, 14 770-80.
175. PADAWER J., MARSLAND D., PANKOVE J. L. (1960), *Return to sphericity following centrifugal elongation of rat mast cells. (Population studies with rate of different ages)*. Exp. cell. res., 21 316-325.

176. PAFF G. H., BLOOM F. (1949), *Vacuolisation and release of heparin in mast cells cultivated in vitro*. Anat. Record, 104, 45-49.
177. PAFF G. H., MONTAGNA N., BLOOM F. (1947), *The morphology and behaviour of neoplastic mast cells in tissue and in vitro*. Cancer Res., 7 798-801.
178. PAFF G. H., BLOOM F., REILLY C. (1947), *The morphology and behaviour of neoplastic mast cells cultivated in vitro*. J. Exp. Med., 86 117-124.
179. PAPPENHEIM A. (1908), *Über mastzellen*. Folia haemat., 5, 156-159.
180. POLICARD A., COLLET A. (1961), *Physiologie du tissu conjonctif normal et path. mastocytes*: p. 46-53, Masson éd.
181. POLICARD A., COLLET A., MARTIN J. C., PREGERMAIN S. (1962), *Sur une disposition périodique inframicroscopique dans les granulations de leucocytes basophiles ganglionnaires*. Nouv. Rev. franç. hémat., T. II, n° 6, 915-917.
182. PRAKKEN J. R. et WOERDMANN M. J. (1952), *Mast cells in diseases of the skin, their relation to tissue eosinophilia*. Dermatologica, 105 116.
183. PRUNIERAS J. (1956), *Contribution à l'étude du mastocyte*. R. L. Médical.
184. QUATTRIN N., DINI E., PALUMBO E. (1959), *Leucémie basophile*. Pisa omnia medica ed.
185. QUATTRIN N., DINI E. (1959), *Sulle mastocitosi leucemica e non leucemica*. Dermatologia, 10, 7.
186. QUATTRIN N., DINI E. (1961), *Leucemias basofilas agudas*. Sangre VI 430-446.
187. QUENSEL U. (1933), *Studien über die Gewebmastzellen*. Acta path. et microbiolog. scandinavia. suppl. 16, 358-375.
188. QUIVY D. (1959), *La sérétonine. Etat actuel de nos connaissances*. Le sang, tome XXX, p. 903-924.
189. RADDEN B. G. (1961), *An investigation of the factors influencing the meta-chromatic staining of mast cell granules*. The journal of histochemistry and cytochemistry. Vol. 9, n° 2, p. 165-170.
190. RANVIER L. (1890), *Les clasmastocytes*. C. R. Acad. Sc., 110 165.
191. REILLY E. B., SHINTANI J. and GOODMAN J. (1955), *Systemic mast cell disease with urticaria pigmentosa*. Arch. dermat. syph 71 561.
192. REMY D. (1957), *Die mastocytose*. D. med. wscrh., 82 719-22.
193. REMY D. (1957), *Systemic mast cell Disease*. Germ. med. Monthly, 2 235-237.
194. REMY D. (1961), *Die klinik der mastzellen retikulose*. Proceeding of the 8th congress of the European society of haematology n° I, 88. Vienna.
195. REVOL L., MOREL P. (1959), *Mastocytes*. E.M.C. Sang. 13.023-C²⁰, p. 5.
196. RILEY J. F. (1959), *The mast cells*; Livingst. LTD — Edimburgh and London.
197. ROHR K. (1948), *Inflammation interst. chronique de la moelle osseuse*. Le Sang, 19 521-527.
198. ROHR K. (1952), *Reaktive reticulosen des knochenmarkes*. Acta haemat., 7 321-333.
199. ROHR K. (1956), *Myelofibrose und osteomyelosklerose (ostemyeloretikulose)*. Acta haemat., 15 209.
200. RONDANELLI E. G., FIORI G. P., GIORDANO M. (1962), *Comportamento citochimico dei granuli specifici dei mastgranuloblasti e mastleucociti di un nuovo caso di leucemia basofilia*. Acta histochemica, 13 16-30.
201. SABRAZES J. (1926), *Leucémie à Mastzellen et à cellules de Ferrata radio-résistantes (poussée aiguë terminale)*. Arch. d. mal du cœur, 19 453, p. 38-42.
202. SAGHER F., COHEN, SCHORR S. (1952), *Concomittant bone changes in urticaria pigmentosa*. J. inv. dermat., 18 425-432.
203. SAGHER F. (1956), *Milestones in dermatology XX: mast cells disorders: the changing aspects of urticaria pigmentosa from a pure cutaneous to a systemic disease*. Excerpta Med. Amst. Sect. XIII 10, 311-313.

204. SARZI-SARTORI P. (1927), *Emoistioblasti a granulazione basofile in un caso di leucemia basogranulocitica*. Giorn. d. clin. med. 8, 784.
205. SCHAFFER J. (1927), *Sur l'urticaire pigment. et le probl. des mastocytes*. Acta Derm. Ven. VII, 3, 161.
206. SCHOCK E. e. GLICK (1953), *The effect of cold stress*. J. investig. Dermat., 20 12 19.
207. SEZARY (1936), *A propos de la nosologie de l'urticaire pigmentaire. Les mastocytes*. Bull. soc. fran. derm. syph., 43-78.
208. SEZARY, LÉVY, COBLENTZ, CHAUVION (1936). *Dermographisme et mastocytes*. Bull. soc. fran. derm. syph. 43-359.
209. SJOERDSMA A., WAALKES T. and WEISSBACH (1957), *Serotonine and histamine in mast cells*. Science, 125 1202.
210. SMITH D. E. (1958), *Nature of the secretory activity of the mast cell*. Anc. j. physiol. 193, 573-75.
211. STAEMMLER M. (1921), *Untersuchungen über das vorkommen und vedentung der histiogenen mastzellen in menschlichen körper unter normalen und pathologischen verhältnissen*. Francfurt, ztschr. path. 25, p. 391-435.
212. STOECKENIUS W. (1956), *Zur Flinstruktur der granulamenschlichen Gewebsmastzellen*. Exp. cell. Res., 11 656-658.
213. STOFBERG A. (1963), *The significance of the leucocyte concentrate in the demonstration of tumour cells in the blood*. Acta haemat., 29, p. 65-79.
214. SUNDBERG Marcus (1955), *On the mast cells in the human vessel Wall (a quantitative study on changes at different ages)*. Helsingfors.
215. SYLVEN B. (1950). *The cytoplasm of living tissue mast cells in visual phase contrast*. Ex. cell. res. I 492-493.
216. TELCHERT G. (1962), *Spongiosklerose Bei der mastzellen reticulose*. Dtsch. med. Wsch. 24, p. 1242-1246.
217. TEXIER M. L. (1953), *Sur un cas de mastocytose chez l'enfant*. Bull. soc. fran. derm. syph. 60, 205.
218. TISCHENDORF - HARTMANN (1950), *Macroglulinémie avec une hyperplasie des mastocytes tissul*. Acta haemat. Bale, 16, 374-383.
219. TOTTERMANN G. (1948), *Are basophilic leucocytes « heparinocytes »?* Acta Med. Scand. 130-176.
220. TRINCAO Renato (1953), *Os mastocitos. Alguns aspetos da sua fisiopatologia*. (Arquivos do instituto de patologia geral. — Vol. VII et VIII Coimbra editorial).
221. UNDRITZ E. (1946), *Die nicht zue Blukkörperchen-bildung gehorenden zellen intravitaler knochensmarkpunktate nebst Auszählungschema für myelogramme*. Schw. med. Woch., 76 333-337.
222. UNDRITZ E. (1957), *Der knochemmark befund bei der makroglobulinämie Waldenström*. Schw. med. Woch 87 47, 1431-1434.
223. UNDRITZ E. (1953), *Planches hématol*. Sandoz, Bale.
224. URTUBEY L. (1948), *Nouvelles observations sur la signification des Mastocytes*. Bull. hist. appliq. à la physiologie, 25 151-155.
225. UYNAS B., IHON I. L. (1959), *Isolation of « biologically intact » mast cells*. Exp. cell research., 18 512-520.
226. UYNAS B., THON I. L. (1961), *Evidence for enzymatic histamine release from isolated rat mast. cells*. Exp. cell. research., 23 45-47.
227. VALLONE A. (1945), *Le mastzellen nei connettivi dei diversi organi e nei varie dei processi morbosi dell uomo*. Arch. de Vecchi, 7 294.
228. VASATURO A. (1925), *Mast cell. leukemia*. Studium, 15 172.
229. VASATURO A. (1925), *Megacariociti ed emoistioblasti in circolo nella leucemia mastgranulocit*. Folia Med., 15 561.

230. VELICAN C. et VELICAN D. (1958), *Observation sur le noyau des mastocytes.* Le sang, 29 708.
Et sur *Les inclusions minérales des mastocytes.* Id., p. 717.
231. VELICAN C. and VELICAN D. (1958), *Le mastocyte expérimental.* Presse médicale, 66 1689.
232. WALDENSTRÖM J., PERNOW B., SILVER H. (1956), *Acta med. scand.*, 156 73.
233. WEILL P. (1919), *Mastocytes et carcinome.* Virchow's. Arch. Path. Anat. 212-226.
234. WEILL P. (1919), *Mastzellenstudien an Sarkommetastasen.* Folia haemato 23-185.
235. WESTPHAL E. (1891), *Über Mastzellen.* Berlin Hirschwald.
236. WILANDER O. (1938), *Heparin and mastocytes.* Acta Med. Scand., 94 258.
237. WILLIAM J., WILLIAMS M. D., EDNA LARSON Ph. D., THÉODORE L., PHILLIPS (1959), *A neoplastic connective tissue mast cell capable of continuous growth in tissue culture.* The journal of biophysical and biochemical cytology, 6 n° 3, 361-368.
238. WILLIAMS G. T. (1952), *Tissue mastcells in human bone marrow.* American J. clin. Path., 22 1039-1043.
239. WISLOCKI, BUNTING, DEMPSEY (1947), *Observations ont the chemical cytology of normal blood and hemopoietic tissue.* Anat. Record., 98, p. 527-537.
240. WORTHINGTON W. C. BAILEY N. C. (1962), *Dual staining of mast cell cytoplasmic constituents by alcian blue and safranin.* Journ. of histoch. and cytoch., 10 n° 4.
241. ZOLLINGER H. U. (1950), *Gewebsmastzellen und heparin.* Experientia 6 384-86.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	15
HISTORIQUE	17
ETUDE CYTOLOGIQUE	25
Morphologie générale	25
Noyau	25
Cytoplasme	26
Granulations	26
Problème de la filiation cellulaire	28
Diagnostic différentiel. cytologique	31
LE MASTOCYTE, SUPPORT FONCTIONNEL	34
1. Etude cytochimique	34
Mucopolysaccharides	34
Histamine	36
Sérotonine	37
Autres données cytochimiques	37
2. Hypothèses physio-pathogéniques du rôle du mastocyte	38
Le mastocyte, élément du S.R.E.	38
Mastocyte et mucopolysaccharides, conséquences physio-pathogéniques	39
Parallélisme fonctionnel entre mastocytes et basophiles sanguins	40

LE MASTOCYTE EN HÉMATOLOGIE	42
1. Mastocytose médullaire physiologique	42
2. La mastocytose médullaire dans les hémopathies	44
A. Réticulose à mastocytes	44
Observation personnelle	44
Confrontation avec les observations de la littérature	48
B. Les mastocytoses réactionnelles ou compensatrices	52
3. Valeur sémeiologique de la mastocytose médullaire	53
CONCLUSIONS	57
BIBLIOGRAPHIE	59

HORS TEXTES

Planche en couleurs : différents aspects morphologiques du mastocyte.

Photos réticulose à mastocytes : myélogramme, splénogramme.

Mastocytoses médullaires réactionnelles : tableau des observations.

